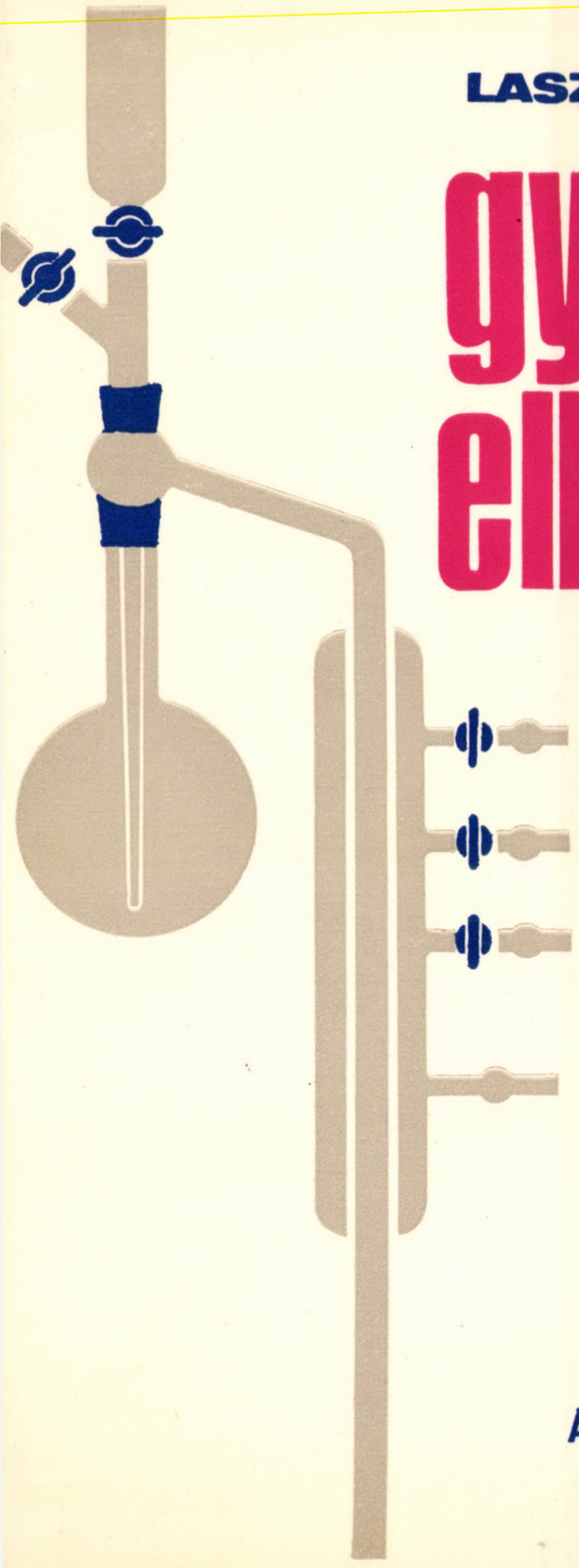
SCHULEK ELEMÉR
LASZLOVSZKY JÓZSEF

# gyógyszer ellenőrzés

## KVANTITATÍV ANALITIKAI KÉMIAI MÓDSZEREK



Akadémiai Kiadó Budapest

Schulek Elemér – Laszlovszky József

## GYÓGYSZERELLENŐRZÉS

A gyógyszerek ellenőrzése rendkívül szerteágazó és kényes feladat. Ez a könyv a gyógyszervizsgálat kémiai analitikai módszerei közül főleg Schulek professzor gyógyszeranalitikai iskolájának gazdag tapasztalataival, módszereivel ismerteti meg az olvasót.

Rövid történeti áttekintés után az első, kisebbik rész a gyógyszerellenőrzés, a mintavétel, a vizsgálat és az elbírálás általános szempontjaival foglalkozik.

A második rész a részletes vizsgálati eljárásokat az elemanalízis és a funkciós csoportanalízis szempontjából rendszerezi. Külön fejezetek foglalkoznak a vizsgálati minták előkészítésével, fémek és nem fémek meghatározásával és elválasztásával valamint a funkciós csoportelemzés számos módszerével. Igen részletes az alkaloidok analitikájának, a brómozásos eljárásoknak, valamint a vitaminkészítmények ellenőrzésének leírása.

AKADÉMIAI KIADÓ, BUDAPEST

# GYÓGYSZERELLENŐRZÉS

## KVANTITATÍV ANALITIKAI KÉMIAI MÓDSZEREK

# GYÓGYSZERELLENŐRZÉS

## KVANTITATÍV ANALITIKAI KÉMIAI MÓDSZEREK

ÍRTÁK

SCHULEK ELEMÉR
akadémikus
egyetemi tanár

LASZLOVSZKY JÓZSEF
a kémiai tudományok kandidátusa
egyetemi docens

AKADÉMIAI KIADÓ BUDAPEST 1969

© *Akadémiai Kiadó, Budapest 1969*

Ak 818 k 6972

69.67505 Akadémiai Nyomda, Budapest

# ELŐSZÓ

A korszerű gyógyszerellenőrzést hazánkban Dr. Schulek Elemér teremtette meg, és e munkássága révén — mint gyógyszeranalitikus és gyógyszerszakértő — nemzetközi szaktekintéllyé vált.

Az Országos Közegészségügyi Intézet Kémiai Osztályának vezetésével eltöltött tizennyolc év alatt mérhetetlenül gazdag tapasztalatra tett szert a gyógyszervizsgálat legkülönbözőbb területein. Munkatársaival számos új módszert dolgozott ki. Ezeknek használhatóságát mi sem bizonyítja ékesebben, mint az, hogy e módszerek közül jó néhány, még az V. Magyar Gyógyszerkönyv megjelenése előtt külföldi gyógyszerkönyvek hivatalos vizsgálati eljárásai közé került.

A gyógyszervizsgálat és a gyógyszerellenőrzés különböző problémái, egyetemi tanári működése alatt is kedvenc kutatási témái közé tartoztak. Szoros kapcsolatot tartott fenn több gyógyszervegyészeti gyárunkkal. Egyetemi tanári működésének legtermékenyebb korszakára esik az V. Magyar Gyógyszerkönyv szerkesztői munkája, sőt tekintélyes részének megírása. A teljesen új utakat követő gyógyszerkönyv egész felépítése, vizsgálati módszereinek irányelvei, valamint számos eljárás az Ő nevéhez fűződik.

A gyógyszervizsgálat terén elért eredményeinek és gazdag tapasztalatának rendszerezésére igen jó alkalomnak bizonyultak a „Gyógyszerellátás ellenőrzése" címen éveken át tartott egyetemi előadásai, melyek élményszerűség tekintetében messze kiemelkedtek más előadásai közül. Tíz éven át hallgattam végig, mint asszisztens, ezeket az évről évre megismétlődő, és mégis mindig egészen újszerű előadásait. Az előadások témái csak főbb vonásaikban ismétlődtek, mert minden évben nyújtott valami újdonságot számunkra, és egyazon témáról sem hangzott el két egyforma előadás.

Schulek Elemér már évekkel ezelőtt elhatározta — és akadémiai körökben is gyakran kapott felkérést —, hogy gyógyszeranalitikai tapasztalatait könyv formájában közreadja. Akkoriban részesültem abban a kitüntetésben, hogy ehhez a munkához társszerzőnek felkért.

Az elhangzott előadások anyagának összegyűjtését megkezdtem, és még 1953-ban kiadtam róluk egy rövid előadási jegyzetet. A közösen megbeszélt szempontok alapján a könyv számára írt kéziratait, feljegyzéseimet 1964. év vége felé terveztük feldolgozni, de erre már sajnos nem kerülhetett sor.

Váratlan eltávozása után, elsősorban iránta, valamint a gyógyszeranalízissel foglalkozó kollégák iránti kötelességemnek éreztem, hogy a meg-

kezdett munkát befejezzem. Elhatározásomhoz mind a Magyar Tudományos Akadémia Kémiai Tudományok Osztálya Vezetősége, mind tanszékvezető professzorom, Dr. Szabó Zoltán akadémikus, egyetemi tanár részéről kezdettől fogva a legnagyobb mértékű jóindulatú támogatásban részesültem, amiért ezen a helyen is külön köszönetemet nyilvánítom.

E könyv válogatott fejezeteket tartalmaz a gyógyszeranalitika területéről, ilyen értelemben tehát nem is törekszik teljességre. Lényegében Schulek professzornak, valamint munkatársainak a gyógyszervizsgálatban kidolgozott módszereivel, a gyógyszerek minősítésére kialakult szemléletével szeretné az érdeklődőket megismertetni. E célnak megfelelően, szinte kizárólagosan Schulek professzornak és valamennyi volt munkatársának gyógyszeranalitikai munkáit tárgyalom abban a megvilágításban, ahogyan ezeket Ő is tette előadásain. A gazdag és változatos anyag rendszerezésére, a funkciós csoportok alapján történő csoportosítás látszott célravezetőnek. Minden fejezet önálló egység; ezek fő részét — a gyakoribb gyógyszervegyülettípusok és felhasználásuk rövid bemutatása után — a különböző analitikai módszerek ismertetése alkotja. A gyógyszerek bemutatásánál az érvényben levő VI. kiadású Magyar Gyógyszerkönyvben, a Formulae Normales, vagyis a szabványos vénymintagyűjtemény V. kiadásában és a gyógyszerkülönlegességeknek az 1967-ben megjelent V. kiadású jegyzékében szereplő gyógyszereket vettem fel a példák közé.

Az analitikai módszerek elvi alapjai tekintetében szinte kizárólag a Schulek E.—Szabó Z. L.: A kvantitatív analitikai kémia elvi alapjai és módszerei (Tankönyvkiadó, Budapest 1966) c. könyvre támaszkodik. Így a kvantitatív kémiai analízis elméleti alapjaiból csak annyi és olyan mértékben kerül ismertetésre, amilyen mértékben az a vizsgálati módszer megértéséhez elengedhetetlenül szükséges. A kémiai analízis egyéb területein használatos módszereket, amennyiben azok gyógyszervizsgálatra is alkalmasak, a gyógyszerellenőrzés igényei szempontjából kritikailag mérlegelve tárgyaljuk. Az egyes gyógyszervizsgálati módszerek, különösen pedig az elválasztási eljárások receptszerű részletességgel szerepelnek. E könyvnek ugyanis egyik fő célja, hogy a Schulek-féle gyógyszeranalitikai iskola metodikáját is hozzáférhetővé tegye a gyógyszervizsgálattal foglalkozóknak. Az egyes eljárásokhoz szükséges reagensek összetételének, készítésének részletes ismertetésétől általában eltekintettem, mivel a Gyógyszerkönyv I. kötete igen gazdag reagensgyűjteménnyel rendelkezik. Csak a Gyógyszerkönyvben nem szereplő különleges reagensek készítését írtam le. Az egyes fejezetek végén közlöm a témához tartozó irodalmat. Az idézett közlemények az eredeti célkitűzésnek megfelelően szinte kizárólagosan az Országos Közegészségügyi Intézet volt kémiai osztályáról, valamint az Eötvös Loránd Tudományegyetem Szervetlen és Analitikai Kémiai Tanszékéről származnak. A szövegben említett idegen szerzők munkásságát külön nem sorolom fel az irodalmi jegyzékekben, mert ez aránytalanul megnövelte volna a könyv terjedelmét. Helyette Schulekneк, illetve munkatársainak egyébként is idézett azon dolgozataira utalok, melyekben az említett idegen szerzők munkái hivatkozások formájában megtalálhatók.

Az analitikai módszerek és a szemlélet fejlődésével együtt jár az is, hogy a korábban kidolgozott módszereket újabbak váltják fel. Éppen ezért

az idők folyamán többször is felmerülő és sokszor lényeges változásokon átment módszereket fejlődésükben és kritikailag értékelve tárgyalom. A gyógyszerkincs változása miatt néhány, az idők folyamán részben már csökkent jelentőségű módszer, feladat ismertetésére szintén kitérek, hogy teljességében mutassam be SCHULEK ELEMÉR analitikai gondolkodásmódját.

Nyilvánvaló, hogy e könyv csak megközelítheti azt a művet, mely SCHULEK professzor kezéből került volna ki, mégis abban a reményben bocsátom útjára, hogy talán sikerült gazdag tapasztalatainak egy részét a gyógyszeranalízissel foglalkozók számára maradandóan hozzáférhetővé tennem.

Ez alkalommal is hálás köszönetemet fejezem ki a könyv lektorainak: DR. VÉGH ANTAL, egyetemi tanárnak, a kémai tudományok kandidátusának, és DR. KERÉNYI ISTVÁNnak, a kémiai tudományok kandidátusának, azért a rendkívül alapos munkájukért, melyet a könyv kéziratának áttanulmányozására, bírálatára fordítottak. Az egyes fejezetek részletes megvitatása és igen hasznos javaslataik mérhetetlen segítséget jelentettek számomra. Hálásan köszönöm az Országos Közegészségügyi Intézet volt Kémiai Osztálya és az Eötvös Loránd Tudományegyetem Szervetlen és Analitikai Kémiai Tanszéke munkatársainak, kedves kollégáimnak értékes tájékoztatásait, melyekkel munkám során segítségemre voltak. Személy szerint külön is köszönöm kedves kollégámnak, DR. BARCZA LAJOSnak, a kémiai tudományok kandidátusának szivességét, aki a teljes kéziratanyagnak lektorálás előtti áttanulmányozását volt szíves vállalni.

A szerkesztés aprólékos és fáradságos munkáját BENKŐ LÁZÁR szerkesztő végezte nagy gonddal és szakértéssel. A kéziratanyag végső előkészítésében BENKŐ JENŐ, az Akadémiai Kiadó szakszerkesztője gazdag tapasztalatával, igen értékes tanácsaival nyújtott nélkülözhetetlen segítséget. Mindkettőjük fáradságos munkájáért ez úton is hálás köszönetemet fejezem ki.

A kéziratgépelést főként PÁL LÁSZLÓNÉ tanszéki adminisztrátor, részben pedig SZABÓ ZOLTÁN LÁSZLÓNÉ tanszéki előadó végezte. Lelkiismeretes, gondos és sok fáradsággal járó munkájukért fogadják itt is hálás köszönetemet.

A szép rajzok és szerkezeti képletek FERENCZY MÁRIA, valamint ORLAI MÁRTON grafikusok munkája.

Köszönetem fejezem ki VÁRHELYI TAMÁS műszaki szerkesztőnek, valamint az Akadémiai Kiadó és Nyomda szakembereinek gondos és szép munkájukért.

*Dr. Laszlovszky József*

# TARTALOMJEGYZÉK


A GYÓGYSZERELLÁTÁS ELLENŐRZÉSÉNEK KIFEJLŐDÉSE HAZÁNKBAN

I. RÉSZ

A GYÓGYSZERELLENŐRZÉS ÁLTALÁNOS IRÁNYELVEI

*A gyógyszerek csoportosítása az ellenőrzés szempontjából* ..... 25

*A gyógyszervizsgálat és minősítés általános szempontjai* ..... 26

*Mintavétel* ..... 29

Alapelvek — Gyógyszeripari és nagykereskedelmi mintavétel — Gyógyszertári mintavétel ..... 29

*Néhány általános vizsgálat a különböző gyógyszerformák minőségének ellenőrzéséhez* 34

Injekciós készítmények ..... 34

Gyógyszeres oldatok, mixturák ..... 36

Osztott és osztatlan gyógyszeres porkeverékek ..... 37

Tabletták és pilulák ..... 38

Végbélkúpok és hüvelygolyók ..... 40

Kenőcsök és tapaszok ..... 41

Kaucsuktapaszok ..... 41

Teakeverékek ..... 43

*Néhány vizsgálat egyes gyógyszerformák tartósságát befolyásoló tényezőkre* ..... 44

Vizsgálatok gyógyszeres tartályok és csomagoló anyagok ellenőrzéséhez ..... 44

Ampullák és infúziós palackok vizsgálata — Az ampullaüvegből kioldódó cink meghatározása — Az ampullaüvegek fémleadó képességének meghatározása — Infúziós palackokból kioldódó kis mennyiségű szilícium meghatározása — Ampullaüvegek összetételének vizsgálata ..... 44

Ampullák, infúziós palackok gázterében levő oxigén hatása, injekciós oldatok elbomlására ..... 51

Stabilizálóként használt nátrium-hidrogén-szulfit meghatározása injekciókban — Ampullák gázterének vizsgálata — Injekciók gyors ellenőrzése nagyfrekvenciás titriméterrel ..... 52

Vizsgálat kenőcsös fémtubusok ólom-szennyezésére ..... 55

II. RÉSZ

KÉMIAI ELJÁRÁSOK GYÓGYSZEREK HATÓANYAGTARTALMÁNAK ELLENŐRZÉSÉRE

*Az analitikai módszerek helyes megválasztásának alapelvei* ..... 59

MEGHATÁROZÁSOK ELEMANALÍZISSEL

*Előkészítő eljárások szerves anyagok roncsolására, feltárására* ..... 64

*A higany meghatározása gyógyszerekben és gyógyszerkészítményekben* ..... 74

A higanymeghatározás különböző módszerei ..... 74

A higany rodanidos meghatározásának lehetőségei — A higany kelatometriás meghatározásának lehetőségei ... 76
A higany izolálása gyógyszeres készítményekből ... 79
Higanytartalmú készítmények roncsolása ... 81

*A bizmuttartalmú gyógyszerkészítmények vizsgálata* ... 84
A bizmut izolálása gyógyszeres készítményekből ... 85
Bizmutkészítmények roncsolása ... 86
Analitikai módszerek a bizmut meghatározására ... 87
Bizmutmeghatározás súly szerinti méréssel, mint $Bi_2O_3$ — Bizmutmeghatározás súly szerinti méréssel, mint $BiPO_4$ — A bizmut kelatometriás meghatározása — A bizmuttartalmú kenőcsök, olajos injekciók, szerves bizmutvegyületek meghatározása előzetes roncsolás nélkül, kétfázisos titrálással — Bizmut kelatometriás meghatározása higany, valamint más kétértékű fémek (cink, ólom) mellett ... 87

*Az ezüsttartalmú gyógyszerkészítmények vizsgálata* ... 93
Az ezüst izolálása és meghatározása ... 93
Mikromódszer kolloidezüst, ezüst-klorid-, illetve -bromid-kolloidok mérésére ... 94

*Az aranytartalmú gyógyszerkészítmények vizsgálata* ... 96
Az arany meghatározásának lehetőségei ... 96

*A réz meghatározása gyógyszerekben* ... 98
A réz meghatározásának lehetőségei ... 98
Mikromennyiségű réz fotometriás meghatározása roboránsokban ... 99

*Az ólomtartalmú gyógyszerkészítmények vizsgálata* ... 101
Az ólom meghatározásának lehetőségei ... 102
Gyógyszerek ólomszennyezésének gyors meghatározása ditizonos színre-titrálással 103

*Vizsgálat nehézfémszennyezés nyomokra karboxi-cellulóz ioncserélővel* ... 104

*A cinktartalmú gyógyszerkészítmények ellenőrzése* ... 107
A cinkmeghatározás különböző módszerei ... 107
Cinkmeghatározás izzítást követő súly szerinti méréssel — Cinkmeghatározás kelatometriás titrálással ... 107
Előkészítő eljárások a cink kelatometriás meghatározásához ... 108
Kis mennyiségű cink meghatározása ... 111
Meghatározás ditizonos színre-titrálással — Meghatározás jodometriás méréssel 111

*Az alumíniumtartalmú gyógyszerkészítmények vizsgálata* ... 113
Az alumínium meghatározásának lehetőségei ... 113
Súly szerinti meghatározás — Kelatometriás meghatározások — Kis mennyiségű alumínium meghatározása oltóanyagokban — Alumínium-monosztearát vizsgálata antibiotikumok mellett ... 113

*Mikromennyiségű kobalt meghatározása a $B_{12}$-vitamin gyártási alapanyagaiban* ... 116
Roncsolás és elővizsgálat — Dúsítás és elválasztás — Mikromódszerek a kobalt meghatározására — A fermentációs lé kobalttartalmának meghatározása ... 116

*A vas meghatározása gyógyszerekben* ... 122
A vas meghatározásának lehetőségei ... 122
Vas(II)- és vas(III)vegyületeket tartalmazó készítmények spektrofotometriás meghatározása ... 123

*Gyógyszerek mangántartalmának spektrofotometriás meghatározása* ... 125

*Kalciumot, illetőleg magnéziumot tartalmazó gyógyszerek ellenőrzése* ... 127
A kalcium- és magnéziummeghatározás lehetőségei ... 127
Kalcium és magnézium meghatározása egymás mellett — Kalcium, illetőleg magnézium meghatározása hipohalogenitekben, klorogénben — A kalcium és magnézium meghatározása bizmutot is tartalmazó gyógyszerekben — Kalcium

és magnézium meghatározása bizmutot és alumíniumot is tartalmazó készítményekben ... 128
*Nátrium és kálium meghatározása gyógyszerekben* ... 131
Az alkálimeghatározás lehetőségei ... 131
Alkálimeghatározások közvetlen titrálással vizes oldatban — Alkálimeghatározások boráttá való átalakítás után — Alkálimeghatározás jégecetes oldatban — Kálium-meghatározás tetrafenil-borátként — A nátrium, kálium és kalcium meghatározása lángfotometriás módszerrel ... 132
*Az arzéntartalmú gyógyszerek ellenőrzése* ... 136
Az arzén meghatározásának lehetőségei ... 137
A szerves anyagot tartalmazó arzénkészítmények roncsolása és meghatározása 138
Mikroeljárás arzénvegyületekkel szennyezett vizek vizsgálatára ... 139
*Az antimontartalmú gyógyszerek ellenőrzése* ... 140
Az antimon-pentaszulfidot és alkaloidokat tartalmazó készítmények vizsgálata 141
Arzén- és antimontartalmú kemoterápiás készítmények vizsgálata ... 142
*Bórsav meghatározása gyógyszerekben* ... 144
A bórsav meghatározásának lehetőségei ... 144
A bórsav elválasztása desztillálással ... 145
Bórsavtartalmú kenőcsök, hintőporok stb. vizsgálata ... 146
*A kén és kéntartalmú vegyületek meghatározása* ... 148
Poliszulfidtartalmú készítmények vizsgálata ... 149
Poliszulfidoldatok poliszulfid- és tioszulfáttartalmának gyors meghatározása — A szulfid poliszulfid és tioszulfát meghatározása egymás mellett, desztillációs elválasztás után — Kénport tartalmazó gyógyszerek vizsgálata ... 150
A szulfhidrilcsoportot tartalmazó vegyületek meghatározása ... 153
Az oxi-metán-szulfin- és oxi-metán-szulfon-csoportok meghatározása egymás mellett ... 153
A „ledesztillálható kén" meghatározása ... 155
Az összes kéntartalom meghatározása ... 156
*A halogének meghatározása gyógyszerekben* ... 158
Néhány fluormeghatározási módszer ... 160
A fluorid leválasztása ólom-klorid-fluorid-csapadék formájában — Mikromennyiségű fluorid meghatározása közvetett kelatometriás titrálással — Fluormeghatározás tórium-oldattal — Egyéb fluormeghatározások ... 160
A klorid-, bromid- és jodidion meghatározásának módszerei ... 162
Argentometriás módszerek — A bromid szelektív meghatározása permanganátos oxidációval — A jodid szelektív meghatározása bromátos oxidációval — Mikromennyiségű jodid meghatározása Winkler sokszorozó eljárásával (Alkálibromidok jódtartalmának meghatározása) — A bromid jodometriás meghatározása jodid és klorid mellett (Bromidion meghatározása sok klorid mellett — Bromid és jodid meghatározása egymás mellett — A bromid és jodid desztillációs elválasztása — A bróm-ciános bromid- és jodidmeghatározás mikromódszerei — Nátrium-klorid bromidtartalmának meghatározása — Az elemi jód brómtartalmának meghatározása) ... 162
Az alkoholos jódoldatok jód- és jodidtartamának meghatározása ... 170
A különböző hipohalogenitek, halogenitek és halogenátok meghatározása ... 171
Hipoklorit meghatározása klorit és klorát mellett — Hipoklorit és hipobromit meghatározása egymás mellett ... 171
Halogének meghatározása szerves vegyületekben ... 173
Nem illékony szerves halogénvegyületek elbontása lúgos hidrolízissel — Illékony szerves halogénvegyületek elbontása lúgos hidrolízissel — Szerves halogénvegyületek roncsolása alkáliömlesztéssel — Szerves halogénvegyületek roncsolása zárt rendszerben robbantással ... 173
*Gyógyvizek néhány hatóanyagának meghatározása* ... 178
Vizek kalcium- és magnéziumtartalmának meghatározása kelatometriás titrálással 178

Ásványvizek bór- és fluortartalmának meghatározása ..... 179
A bórsav elválasztása és meghatározása — A fluorid elválasztása és meghatározása ..... 180
Ásványvizek bróm- és jódtartalmának meghatározása ..... 181
Az oxidálható kén mennyiségének meghatározása ..... 182
Gyógyvizek összes szén-dioxid-tartalmának gyors meghatározása ..... 184

MEGHATÁROZÁSOK FUNKCIÓS CSOPORTANALÍZISSEL

*Szerves vegyületek összesnitrogén-tartalmának meghatározása* ..... 189
Az összesnitrogén-tartalom meghatározása a Dumas-féle módszerrel ..... 189
Az összesnitrogén-tartalom meghatározása a Kjeldahl-féle módszerrel ..... 190
Nitrogénmeghatározás félmikro-, illetve makroméretben — Nitrogénmeghatározás mikroméretben ..... 193
Aminosavak ellenőrzése papírkromatográfiás elválasztást követő nitrogéntartalommeghatározás alapján ..... 195

*Aminok meghatározása* ..... 198
Alkil-aminok és alkil-amino-alkoholok meghatározása gyógyszerekben és bomlás-termékeikben ..... 198
Primer aromás aminok meghatározása kvantitatív diazotálással ..... 199
A kvantitatív diazotálás és kapcsolás feltételei — A p-amino-benzoesav észterek meghatározása gyógyszerkészítményekben (Gyógyszerkészítmények előkészítése a kvantitatív diazotáláshoz — Diazotálás és kapcsolás — A 2-naftollal képződött azofesték spektrofotometriás mérése — A 2-naftollal képződött azofesték gravimetriás mérése — A timollal képződött azofesték spektrofotometriás mérése) — A p-amino-benzoesav-észtereket tartalmazó készítmények bomlástermékeinek vizsgálata ..... 200
Diazotálásos meghatározások előzetes hidrolízis, illetve redukció után ..... 208
Primer aromás aminok fotometriás meghatározása dimetil-amino-benzaldehiddel 209

*Sav-amidok meghatározása* ..... 210
Sav-amid-csoport nitrogéntartalmának meghatározása szelektív kénsavas hidrolízis után ..... 210
Szelektív gazometriás módszer karbamid meghatározására ..... 212

*Az ureidek, purinszármazékok és szekunder sav-amidok meghatározása* ..... 213
Barbitursavszármazékok izolálása és meghatározása gyógyszerkeverékekben .. 215
A barbitursav izolálása sóiból szén-dioxiddal — A dietil-barbitursav meghatározása vizeletben — A barbitursavak acidimetriás meghatározásának lehetőségei — A barbitursavak argentometriás meghatározásai (Budde-féle módszer — Dietil- és diallil-barbitursav meghatározása csapadékos titrálással — A hexobarbitál meghatározása bomlástermékei mellett) .....
A purinszármazékok (teofillin, teobromin és koffein) meghatározása gyógyszerkeverékekben ..... 219
A teobromin és teofillin közvetlen térfogatos mérése — A purinszármazékok elválasztási lehetőségei ..... 219
Szulfonsav-amidok argentometriás meghatározása ..... 221

*Alkaloidmeghatározási módszerek* ..... 222
Az összalkaloid-tartalom meghatározásának extrakciós elválasztáson alapuló módszerei ..... 224
Az alkaloidok izolálása (Az alkaloidbázisok felszabadítása — Az alkaloidbázisok extrakciójának néhány módszere) — Az izolált alkaloidbázisok meghatározásának néhány módszere (Gravimetriás meghatározások — Sav-bázis-reakción alapuló módszerek vizes oldatokban — Meghatározások vízmentes oldatban) ..... 226
Az extrakciós alkaloidmeghatározások felhasználása néhány alkaloidtartalmú összetett készítmény ellenőrzéséhez ..... 237
Kodein meghatározása szalicilátok vagy acetil-szalicilsav mellett — Kodein

meghatározása antimon-pentaszulfid, valamint antimon-pentaszulfid és acetilszalicilsav mellett — Kodein és efedrin egymás melletti meghatározása — Efedrin meghatározása szalicilátok mellett — Atropin- és papaverintartalmú készítmények analízise — Extractum belladonnae-t tartalmazó készítmények vizsgálata — Kodein és prokain egymás melletti meghatározása ..... 238
A morfintípusú alkaloidok meghatározása extrakciós elválasztást követő savbázis-titrálással ..... 242
Morfinium-klorid morfin- és társalkaloid-tartalmának meghatározása — Morfin meghatározása acetil-szalicilsav mellett — Morfinmeghatározás gyógyszerekben vízmentes titrálással — A morfin gyors polarográfiás meghatározása acetil-szalicilsav mellett — Az ópium és ópiumkészítmények morfintartalmának meghatározása extrakciós elválasztást követő sav-bázis-méréssel (A „Pulvis opii et ipecacuanhae" morfintartalmának meghatározása — „Opium concetratum" készítmények morfintartalmának meghatározása — A morfin meghatározása a morfingyártás közti termékeiben — Mák csíranövények előkészítése a vizsgálathoz) ..... 244
Az alkaloidelválasztások és -meghatározások néhány specifikus módszere ..... 252
Anyarozs-alkaloidok spektrofotometriás mérése — Vinilcsoportos kinaalkaloidok szelektív meghatározása bróm-addíció útján ..... 253

*A pirazolonszármazékok és készítményeik ellenőrzése* ..... 257
Az azofén specifikus meghatározásai ..... 259
Azofénmeghatározás közvetlen brómozással ..... 259
Az amidazofén meghatározása szelektív oxidációval ..... 260
A novamidazofén meghatározása az oxi-metán-szulfonsav-csoport alapján .... 263

*Nitro- és nitrozocsoportos vegyületek vizsgálata* ..... 264
Gyógyszerkészítmények nátrium-nitrit-tartalmának meghatározása ..... 264
A nitroglicerin és különböző nitroészterek meghatározása gyógyszerekben ..... 266
Nitroésztereket tartalmazó készítmények ellenőrzése nitrogéntartalmuk alapján — Különböző nitroészterek hidrolízistermékeinek kimutatása és meghatározása ..... 268

*Alkoholok meghatározása* ..... 272
Az etanol mennyiségi meghatározása gyógyszerkészítményekben ..... 272
Az etanoltartalom mérése desztillációt követő sűrűségmeghatározás alapján — „Sósborszeszek" etanoltartalmának meghatározása — Az etanol mennyiségi meghatározása kénsavas dikromátos oxidációval — Az etanol meghatározása a dikromátos oxidáció során képződött ecetsav alapján ..... 272

*Karbonilcsoportú gyógyszervegyületek meghatározása* ..... 282
Aldehidmeghatározás oxidáció útján ..... 283
Aldehidmeghatározás az aldehid—cianid addíciós reakció alapján ..... 284
Hexametilén-tetramin meghatározása formaldehiden keresztül ..... 285
Az anhidrometilén-citromsavas hexametilén-tetramin meghatározása formaldehiden keresztül ..... 287
Aldehidmeghatározás aldehid—diszulfit addíciós reakció alapján ..... 287
A szulfit—cianid-addíción alapuló aldehidmeghatározás gyógyszeranalitikai felhasználása ..... 289
Polialkoholok (glicerin, mannit, valamint szorbit) meghatározása — A borkősav meghatározása citromsav mellett — A glicerinaldehid meghatározása — Szénhidrátok meghatározása (A glükóz meghatározása — A fruktóz meghatározása — Di- és poliszacharidok meghatározása) — Etanol-amin és etilén-diamin meghatározása — Amino-savak meghatározása ..... 291
Aldehidek és ketonok meghatározása az oxocsoportnak hidroxil-ammónium-kloriddal képezett kondenzációs reakciója alapján ..... 306
A vízben és etanolban oldódó aktív oxovegyületek (aldehidek) meghatározása — A ketonok meghatározása — A kámfor meghatározása gyógyszeres készítményekben ..... 307

*Drogok és gyógyszerkészítmények összillóolaj-tartalmának meghatározása* ..... 311

Extrakcióval egybekapcsolt zárt körfolyamatos desztillációs eljárás drogok illóolajtartalmának izolálására és meghatározására ..... 313
Illóolajok, valamint mentol meghatározása kenőcsökben, olajokban ..... 316

*A karboxilcsoportú vegyületek (szerves savak) meghatározása* ..... 317

A karboxilszármazékok meghatározásának lehetőségei ..... 318
Zsírsavak extrakciós elválasztása és meghatározása „szappanszeszekben" — Szalicilsav és származékainak elválasztása fenil-cinchoninsavtól — Szalicilsav meghatározása kollemplasztrumban — Epesavkészítmények nátrium-koleinát-tartalmának meghatározása ..... 321
Szerves savak meghatározása a dekarboxilozás során képződött szén-dioxid titrimetriás mérésével ..... 327

*Megjegyzés a különböző nem karboxilcsoportú szerves savak analitikájához* ..... 332

*Sav-kloridok és bomlástermékeik meghatározása* ..... 334
Sav-kloridok analízise nemvizes közegben — A kloroform foszgén- és szabadsav-tartalmának meghatározása nemvizes közegben — Észter-szennyezést nem tartalmazó sav-kloridok meghatározása ..... 335

*Észtervegyületek meghatározása* ..... 337

MEGHATÁROZÁSOK BRÓMOZÁSOS REAKCIÓKKAL

*A brómozásos meghatározások alapreakciói és reagensei* ..... 342

*Meghatározások addíciós reakciók alapján* ..... 345

A ssírsavak vizsgálata ..... 346
Vinilcsoportú vegyületek meghatározása ..... 346
A diallil-barbitursav meghatározása ..... 346
A hexobarbitursav meghatározása ..... 346
Telítetlen aldehidek meghatározása ..... 347

*Meghatározások szubsztitúciós reakciók alapján* ..... 348

Fenolok és fenol-karbonsavak meghatározása ..... 348
Naftolok és naftol-szulfonsavak meghatározása ..... 351
Az o-oxi-kinolin meghatározása és izolálása ..... 351
Anilinszármazékok meghatározása ..... 353
Szulfanil-amid-származékok brómozáson alapuló mérése ..... 355
Heterociklusos vegyületek mérése brómszubsztitúció alapján ..... 357

*Meghatározások brómos oxidációval* ..... 357
A hipofoszfit meghatározása ..... 358
A hidrazinszármazékok meghatározása ..... 358
A hangyasav meghatározása ..... 359

*Meghatározások a brómozáskor képződött reakciótermékek alapján* ..... 359

VITAMINKÉSZÍTMÉNYEK VIZSGÁLATA

*Az A-vitamin ellenőrzése* ..... 367
Meghatározás ultraibolya fényabszorpció alapján — Fotometriás meghatározás az antimon(III)-kloriddal képezett színreakció alapján ..... 367

*Az E-vitamin meghatározása* ..... 368
Az E-vitamin fotometriás meghatározása ferrokolorimetriás eljárással — Az E-vitamin meghatározása cerimetriás titrálással ..... 369

*A $B_1$-vitamin ellenőrzése és meghatározása gyógyszerekben* ..... 371
Fluorometriás mikroeljárás a $B_1$-vitamin meghatározására ..... 372

*A piridoxin, $B_6$-vitamin meghatározása* ..... 373
Kis mennyiségű piridoxin spektrofotometriás meghatározása — A piridoxin meghatározása közvetett brómos oxidációval ..... 374

*Az aszkorbinsav (C-vitamin) meghatározása* ..... 376
Az aszkorbinsav meghatározása közvetlen bromatometriás titrálással — A C-vitamin közvetlen meghatározása kinin és acetil-szalicilsav mellett, vas(III)-klorid mérőoldattal — A C-vitamin közvetlen meghatározása vas(II)sót is tartalmazó készítményekben — Spektrofotometriás aszkorbinsav-meghatározás 377
*A K-vitamin (menakinon) meghatározása* ..... 380
*Polivitaminkészítmények ellenőrzése* ..... 381
A K-vitamin polarográfiás meghatározása polivitamin-készítményekben — A vitaminok egymás melletti meghatározásának spektrofotometriás lehetőségei 382

KÜLÖNFÉLE KÉSZÍTMÉNYEK VIZSGÁLATA

*Folyékony paraffint tartalmazó emulziók vizsgálata* ..... 386
*A fenolftalein meghatározása gyógyszerkészítményekben* ..... 387

TÁRGYMUTATÓ ..... 389

# A GYÓGYSZERELLÁTÁS ELLENŐRZÉSÉNEK KIFEJLŐDÉSE HAZÁNKBAN

A betegek gyógyszerellátását a régebbi időkben szinte kizárólag az orvos magisztrálisan felírt rendelvényeire, a gyógyszertárakban elkészített gyógyszerekkel biztosították. Ezeknek a készítményeknek a megfelelő minőségét, az érvényben levő gyógyszerkönyvek előírásainak betartása, tehát a gyógyszert elkészítő szakképzett, okleveles gyógyszerész személye biztosította. Ilyen körülmények között a gyógyszerellátás ellenőrzése sem igényelt különösebb szervezettséget. Tökéletesen megfelelt a célnak a vármegyei tisztiorvosok ellenőrző tevékenysége, akik szinte kizárólagosan a mindenkori gyógyszerkönyv előírásainak végrehajtását ellenőrizték, néhány általános higiénés vizsgálat mellett. A magisztrális vényre készült gyógyszerek ellenőrzése szinte ismeretlen volt.

Az első magyar gyógyszerkönyv, a Pharmacopoea Hungarica, 1871-ben jelent meg. A gyógyszerellenőrzésre vonatkozó első egységes intézkedést pedig, még közegészségügyünk alaptörvénye, az 1876. XIV. tc. tartalmazta. Ez a törvény — számos, világviszonylatban is figyelemre méltó intézkedése mellett — az 53. §-ban kimondja, hogy nem ismert, ún. „titkos összetételű" gyógyszert forgalomba hozni, csakis az illetékes miniszter — akkoriban a belügyminiszter — engedélyével lehet. Ilyen engedélyt Magyarországon tudomásunk szerint soha sem adtak ki. A „titkos összetételű" gyógyszerek forgalomba hozatalát tiltó, közel százéves rendelkezés valamilyen törvény formájában mindig érvényben volt és a gyógyszerkülönlegességekre vonatkozó jelenlegi törvényes rendelkezés szintén tartalmazza.

Az említett törvény gyakorlatilag hosszú ideig megfelelőnek bizonyult, mivel használatra készen csomagolt gyógyszerek, ún. gyógyszerkülönlegességek, akkor még nem voltak, illetve csak elvétve kerültek forgalomba. A vegyipar fejlődésével azonban egyre nagyobb számban kerültek a gyógyszertárakba a gyógyszerkülönlegességek. Emiatt hazánkban — megelőzve számos, iparilag fejlettebb országot — már a századforduló után időszerűnek látták a gyógyszerkülönlegességek forgalmának szabályozását. Az első, kifejezetten gyógyszerkülönlegességi rendelet (90 000/1903 B. M.), elég részletesen szabályozta a forgalomba hozatal módját. Sőt, már a gyógyszerkülönlegességek megvizsgálásáról is intézkedett, bár a gyakorlatban erre nem igen került sor, mivel sem megfelelő vizsgáló laboratóriumok, sem megfelelő vizsgálati módszerek nem voltak. Valamivel kedvezőbb képet nyújtott ez idő tájt a gyógyszeralapanyagok gyógyszertári ellenőrzése. A legtöbb gyógyszertárban — ha nem is rendszeresen — folytak egyszerűbb vizsgálatok, az akkori gyógyszerkönyvek alapján. (A II. kiadás 1888-ban, Additamentuma 1898-ban, a III. kiadás pedig 1910-ben jelent

meg.) A gyógyszervizsgálatot tartó tisztiorvosok is szinte kizárólag a helyszínen, a gyógyszertárak laboratóriumaiban végezték a szükséges vizsgálatokat, melyek általában nem terjedtek túl néhány alapanyag, esetleg egyszerűbb galenikum, egy-egy komponensének az azonosításán. Ha olykor részletesebb vizsgálatra, meghatározásokra is szükség volt, valamelyik hatósági vegyvizsgáló intézetet kérték fel. A tisztifőorvosok közül ugyanis csupán Budapest tisztifőorvosának állott rendelkezésére vizsgáló laboratórium, akkori nevén „Budapest Székesfőváros Vegyészeti és Élelmiszervizsgáló Intézete", ahol egyebek közt gyógyszervizsgálat is folyt. Kifejezetten csak a gyógyszerellenőrzés célját szolgáló laboratórium nem volt.

A gyógyszerkülönlegességek készítése az idők folyamán gyáripari méreteket öltött mind külföldön, mind idehaza. Számos olyan készítmény került forgalomba, melyeket a gyógyszertárak előállítani már nem is tudtak. A gyári méretű termelési forma kialakulásával együtt járt, hogy a gyógyszerek készítésében már nemcsak diplomás gyógyszerészek, hanem más szakemberek: vegyészek, mérnökök, orvosok, biológusok, sőt különböző képesítésű technikusok, szakmunkások és — természetesen szakképesítéssel nem bíró — segédmunkások is részt vesznek. Így az elszaporodó gyógyszerkülönlegességek elbírálása, ellenőrzése és nyilvántartása intézményes rendezést kívánt.

Közegészségügyi helyzetünk és nem utolsó sorban az egész hazai gyógyszergyártás és ellenőrzés szempontjából is döntő jelentőségű fejlődés indult meg az Országos Közegészségügyi Intézet felállításával (1925. évi XXXI. tc.). Az Intézet kémiai osztálya 1927-ben kezdte meg a munkáját SCHULEK ELEMÉR DR. irányításával. Az Osztály feladata a gyógyszerellátás, a gyári gyógyszerkülönlegességek ellenőrzése volt. Mindenekelőtt a megfelelő vizsgálati módszereket kellett kidolgozniuk. Ezeknek birtokában lehetett hozzálátni az akkor már teljesen áttekinthetetlen gyógyszerkülönlegességtömeg átvizsgálásához, rendszabályozásához. A Kémiai Osztálynak 1928-ban közzétett első jelentése szerint, a megvizsgált gyógyszerkülönlegességek 95%-a nem az engedélyezési kérvényhez csatolt előirat szerint készült. Az Intézet munkájának eredményeként ez a szám már a következő évektől kezdve rohamosan csökkent. Az Intézet időközben a tisztiorvosi ellenőrzések során kifogásolt gyógyszerek döntő vizsgálatát, valamint az akkori két legnagyobb betegségbiztosító intézet közegei által ellenőrzött — főként magisztrális készítmények — döntő vizsgálatát is hatáskörébe vonta. Ez az igen változatos ellenőrző tevékenység, SCHULEK professzornak és munkatársainak a vizsgálatok során szerzett gazdag tapasztalata, az Intézet rövid néhány évi működése alatt kidolgozott számos, egészen újszerű vizsgálati módszerei tették lehetővé a gyógyszerellátás ellenőrzésének teljes átszervezését.

Új és korszerű rendelet szabályozta a gyógyszerkülönlegességek forgalomba hozatalát (200/1933 B. M.), és elrendelte azok törzskönyvezését. A gyógyszertáraknak sokszor csak formális tisztiorvosi ellenőrzése helyett, az Országos Közegészségügyi Intézet hatáskörébe került a gyógyszertárak teljes gyógyszerkészletének ellenőrzése is (1940. VI. tc. 47. §; illetőleg 750/1940 B. M. rendelet), sőt az eredményes munka érdekében az Országos Közegészségügyi Intézet Kémiai Osztálya hatósági jogkört is kapott

(1942. XII. tc. 17. §). Figyelemre méltó szakmai fejlődést eredményezett az Osztály „gyógyszerügyi felügyelőinek" megjelenése, akik helyszíni vizsgálataikkal nemcsak a tisztiorvosnak jelentettek segítséget, hanem egyben az ellenőrzés szakszerűségét is biztosították.

A gyógyszerellátás ellenőrzésének teljes átszervezésével természetesen együtt járt az is, hogy az időközönként felmerülő kérdések lehetőleg rövid idő alatt, egyértelmű rendezést nyertek. Rendelettel szabályozták a külföldről esetenként behozott gyógyszerek, az üzemi méretben előállított, de gyógyszerkönyvi néven szereplő injekciók és tabletták, az immúnbiológiai készítmények, a tápszerek, kötszerek, kozmetikai készítmények, állatgyógyászati készítmények forgalomba hozatalát és ellenőrzését, a gyógyszerek festésére szolgáló festékek engedélyezését. Az Intézet felhatalmazást kapott a gyógyszergyárak laboratóriumainak, sőt a gyártás egész menetének (alapanyag, félkész termék) mintavétellel egybekötött ellenőrzésére.

A gyógyszerkülönlegességek kötelező törzskönyvezése, rendszeres ellenőrzése sokban hozzájárult a hazai gyógyszeripar fejlődéséhez. A gyógyszergyárak szinte kivétel nélkül korán felismerték, hogy a szigorú ellenőrzési rendszer egyben a készítményeik versenyképességét is biztosítja a külföldi gyógyszerekkel szemben. Maguk a gyárak kezdtek fokozottabb gondot fordítani a belső ellenőrzést szolgáló laboratóriumok létesítésére. A törzskönyvezési rendszer ily módon, ha közvetve is, de hatékonyan elősegítette a napjainkban már világviszonylatban is előkelő helyet elfoglaló magyar gyógyszerexport kifejlődését. A gyógyszerkülönlegességek szigorú ellenőrzésének volt köszönhető továbbá, hogy a legnehezebb gazdasági viszonyok idején sem veszélyeztették silány minőségű gyógyszerek a betegek szervezetét.

A gyógyszerkülönlegességek forgalomba hozatalát szolgáló rendelkezések módosítása, a megváltozott gazdasági viszonyoknak megfelelő korszerűsítése, egységesítése természetesen időközönként továbbra is szükségessé vált (3180—173/1951. III. 1. Eü. M. sz.). Újabb fejlődést jelentett az a rendelet, melynek értelmében csakis hitelt érdemlő szakvélemény alapján hatásosnak mondható készítmény hozható forgalomba (3180/39/1949/271 N. M. rendelet). Ugyancsak külön rendelet jelent meg a gyógyszerek tudományos és laikus ismertetésének szabályozásáról is.

A gyógyszervegyészeti gyáraknak, a gyógyszernagykereskedelemnek, majd a gyógyszertáraknak állami tulajdonba vételével (1950. évi 25. sz. törvényerejű rendelet), a gyógyszerellenőrzés tekintetében is új helyzet állott elő. A fővárosban, valamint az egyes megyékben létrehozott Gyógyszertár Vállalatok, illetőleg később Központok, központi raktárakat, galenusi laboratóriumokat állítottak fel. Ettől kezdve a gyógyszertárakat kizárólag az egyes központok raktárai útján az ország egyetlen központi gyógyszernagykereskedelmi vállalata, a Gyógyáruértékesítő Vállalat látja el gyógyszeralapanyagokkal, gyógyszerkülönlegességekkel, kötszerekkel, gyógyvizekkel, gyógytápszerekkel. E vállalatnak külön gyógyszerellenőrző központi laboratóriuma is van. A legtöbb galenusi készítmény is központilag (megyei központok galenusi laboratóriumai) készül. A gyógyszerek ellenőrzése szempontjából az említett gyógyszerelosztási rendszer azt ered-

ményezte, hogy már a megyei központok raktáraiba is a Gyógyáruértékesítő Vállalat részéről előzetesen ellenőrzött gyógyszerek, alapanyagok, kötszerek, gyógyvizek jutnak. A megyei raktárak részéről is bizonyos mértékű ellenőrzés után jutnak tovább az alapanyagok a gyógyszertárakba. A központilag előállított galenusi készítmények szintén csak ellenőrzés után adhatók át a gyógyszertáraknak.

Megváltozott a gyógyszertárak ellenőrzése is. A Gyógyszertári Központok mellett szakfelügyelői laboratóriumok létesültek. A gyógyszertárak szakmai ellenőrzését ma is az egyes Központok szakfelügyelői látják el (3180/10—41/1952 VII. 1. Eü. M. sz.). A szakfelügyelők feladatát képezi az egyes Központok raktárainak, valamint a galenusi laboratórium készítményeinek az ellenőrzése is. Munkájuk felett a megyei központok főgyógyszerészei, valamint a megyei tanácsok egészségügyi közigazgatásában, a főorvosok mellett működő főgyógyszerészek gyakorolnak közvetlen felügyeletet. A megyei főorvosok gyógyszertárellenőrző joga, a mintavételi joggal együtt továbbra is fennáll, de ilyen irányú tevékenységüket szinte kizárólag a főgyógyszerészek látják el. A gyógyszerellenőrzés legfőbb felügyeleti szervei továbbra is az Országos Közegészségügyi Intézet Kémiai Osztálya és az Egészségügyi Minisztérium.

Néhány évvel ezelőtt a gyógyszerellenőrzés munkájába új intézmény kapcsolódott be, az Országos Gyógyszerészeti Intézet, mely a kutatási, gyógyszerkönyv-szerkesztési, gyógyszerismertetési stb. munkája mellett, a szakfelügyelők kiképzéséről is gondoskodott. A Szakszervezeti Társadalombiztosítási Központ terhére rendelt magisztrális gyógyszerek ellenőrzése szintén az Intézet hatáskörébe került [2/1962 (III. 22.) Eü. M. sz.].

A gyógyszerkülönlegességek biológiai ellenőrzését a gyárak részére a Gyógyszeripari Ellenőrző Laboratórium látja el. Az állatgyógyászat céljára szolgáló gyógyszerek fölött az Országos Állategészségügyi Intézet látja el a szakfelügyeletet.

A gyógyszertári gyógyszervizsgálatban az V. Magyar Gyógyszerkönyv megjelenése (1954) teremtett új helyzetet. A gyógyszertárak erősen megnövekedett forgalma miatt ugyanis a IV. Magyar Gyógyszerkönyvnek (1933) kizárólag a gyógyszertári viszonyokra alapozott, de ugyanakkor igen részletes és sokszor hosszadalmas vizsgálatait úgyszólván alig végezték el rendszeresen. Az alapanyagok minőségét így csupán a központi nagykereskedelmi szerv (Gyógyáruértékesítő Vállalat), valamint a megyei elosztó raktárak részéről végzett rendszeres ellenőrzések biztosították. Így a gyógyszertárakban legfeljebb olyankor végeztek vizsgálatokat, ha azonossági kételyek merültek fel.

Az V. Magyar Gyógyszerkönyv nemcsak terjedelmében, hanem felépítésében is, főleg pedig szemléletében különbözött az előzőektől. A legnagyobb részét a vizsgálattal foglalkozó fejezetek töltik ki. A hivatalos vizsgálati eljárások már nem a gyógyszertárak, hanem a gyógyszergyárak és az ellenőrző laboratóriumok igényéhez igazodtak. A nagyipari gyógyszergyártásnak ugyanis természetes következménye a korszerű és minden részletre kiterjedő gyógyszerellenőrzés is. Igaz, hogy a központosított gyógyszerellátás következtében a gyógyszertárak már előzetesen ellenőrzött, tehát csakis gyógyszerkönyvi minőségű alapanyagokat, készítményeket

kapnak, a gyógyszertári gyógyszervizsgálatot teljesen elhagyni mégsem lehetett. SCHULEK professzor eredeti ötlete a „Tájékoztató gyors vizsgálatok"-ban megtalálta azt a vizsgáló eljárást, mely egyszerű, gyors, ugyanakkor elegendő biztosítékot nyújt a gyógyszerész számára, elsősorban az azonosításban.

A gyógyszerellenőrzés központosítása érdekében az Országos Közegészségügyi Intézet Kémiai Osztálya, a hozzá tartozó Gyógyszeriroda, valamint az Országos Gyógyszerészeti Intézet, összevont feladatkörrel, 1968 óta Országos Gyógyszerészeti Intézet néven működik tovább [5/1967 (XII. 3.) Eü. M. sz.].

A gyógyszerellenőrzés fejlődéstörténetének legújabb eseménye a VI. Magyar Gyógyszerkönyv megjelenése. Az új kiadásban felvett újabb hivatalos készítmények mellett tovább bővültek a gyógyszervizsgálattal foglalkozó fejezetek is. Így részletes vizsgálati résszel egészültek ki a galenusi készítmények is, hiszen nagy részüket ma már szintén iparilag állítják elő. Megnövekedett a tájékoztató gyors vizsgálatok száma is. A gyógyszerkönyv vizsgálatai között az ipari és ellenőrző laboratóriumok igényeinek is megfelelően újabb eljárások szintén helyet kaptak. Az új kiadású Gyógyszerkönyv rendelkezései 1968. július 15-én léptek életbe [5/1968 (VII. 12.) Eü. M.].

## IRODALOM

1. SCHULEK E.: Előszó „A Magyarországon forgalombahozatalra engedélyezett, törzskönyvezett gyógyszerkészítmények III. hivatalos jegyzéke" könyvből. — Országos Közegészségügyi Intézet, Budapest 1943. — 2. SCHULEK E.: A gyógyszerek és gyógyszerkülönlegességek ellenőrzése és annak módszerei. Népegészségügy 1928. 24. sz. — 3. SCHULEK E.: Magyarország gyógyszerellátásának ellenőrzése. Gyógysz. Évkönyve 1937. — 4. SCHULEK E.: Gyógyszertárak vizsgálata. Gyógysz. Évkönyve 1938. — 5. SCHULEK E.: Über die Spezialitäten und Arzneimittelkontrolle in Ungarn. Pharm. Zeitung **76**, 795 (1931). — 6. ZBORAY B.: A galenusi gyógyszerek vizsgálatainak tanulságai. Magy. Gyógysz. Tud. Társ. Ért. (Acta Pharm. Hung.) **10**, 33 (1934). — 7. ZBORAY B.: Újabb gyógyszervizsgálatok. Magy. Gyógysz. Tud. Társ. Ért. (Acta Pharm. Hung.) **13**, 562 (1937). — 8. ZBORAY B.: Gyógyszervizsgálatok. Gyógysz. Közlöny **56**, 190, 208, 221 (1940). — 9. ZBORAY B.: Mit lát a vizsgáló a gyógyszertárban? Gyógysz. Hetilap **79**, 521 (1940); — 10. SCHULEK E.: Az analitikai kémia a gyógyszervegyészeti iparban. (Az Egyesült Gyógyszer- és Tápszergyár jubileuma alkalmából tartott előadás, 1963. Megjelent a „Tanulmányok az Egyesült Gyógyszer- és Tápszergyár dolgozóinak tudományos munkáiból" c. kiadványban, 105. old., Budapest 1966.)

# I. RÉSZ

# A GYÓGYSZERELLENŐRZÉS ÁLTALÁNOS IRÁNYELVEI

## A GYÓGYSZEREK CSOPORTOSÍTÁSA AZ ELLENŐRZÉS SZEMPONTJÁBÓL

A „gyógyszer" kifejezés ma már meglehetősen tág fogalomkört jelent. Ilyen értelemben gyógyszernek kell tekintenünk minden olyan anyagot, melyet gyógyászati céllal juttatunk valamilyen módon az élő szervezetbe, hogy azzal a szervezetet befolyásoljuk. Az a tény, hogy a gyógyszerek gyógyító céllal élő szervezettel kerülnek kapcsolatba, elengedhetetlenül szükségessé teszi a gyógyszerek gondos vizsgálatát, ellenőrzését.

Végigtekintve a „gyógyszer" fogalom körébe tartozó anyagokon, ezek közöt első helyen említhetjük a *kémiai alapanyagokat*, melyek ma már legnagyobb részben szerves, kisebb részben szervetlen vegyületek. Ezeknek nagy része, mint hivatalos gyógyszerkönyvi készítmény, a gyógyszertári és ipari gyógyszerkészítés kémiai alapanyaga.

Szintén főleg gyógyszeralapanyagként kerülnek felhasználásra mind ipari, mind gyógyszertári vonatkozásban *a növényi és állati eredetű drogok*.

A gyógyszerrendelés legnagyobb része a szinte kizárólag ipari méretben gyártott *gyógyszerkülönlegességekből* kerül ki. Ezek megkülönböztetést célzó névvel, jelzéssel (képzeleti név, szóvédjegy stb.), vagy anélkül, meghatározott csomagolásban, adagolásban és mennyiségben forgalomba kerülő, használatra készen csomagolt gyógyszerek. Forgalomba hozatalukat külön rendelkezés szabályozza, melynek értelmében Magyarországon a gyógyszerkülönlegességek csak ún. törzskönyvezési eljárás után hozhatók forgalomba. A nálunk érvényben levő rendelkezések még a gyógyszerkülönlegességek csomagolásán feltüntetendő adatokról (a gyártó cég neve és telephelye, a készítmény neve, az erősségére vonatkozó jelzések, egy adag pontos összetétele, törzskönyvezési szám, lejárati idő stb.), valamint tudományos és laikus ismertetéséről is intézkednek.

*A gyógyszertárban előállított gyógyszerek* két csoportba sorolhatók:

a) *magisztrális gyógyszerek*, vagyis az orvos rendelvénye szerint készített gyógyszerek, beleértve a szabványosított vényminták, Formulae Normales („Fo-No") szerint készülteket is;

b) *galenusi készítmények*, vagyis az érvényben levő gyógyszerkönyv vagy egyéb gyógyszerkönyvek előiratai szerint előállított készítmények, melyek esetleg önmagukban is alkalmazhatók gyógyszerként. Utóbbiak legnagyobb részét ma már szintén gyógyszergyárak, illetve központi galenusi laboratóriumok állítják elő.

A felsoroltakon kívül igen fontos gyógyszereink még az *ember- és állatgyógyászati oltóanyagok*, a *vérkészítmények*, valamint a *gyógytápszerek*.

Az ellenőrzés szempontjából a gyógyszerekkel azonos elbírálásban részesülnek a *kötszerek* és a különböző *diagnosztikai készítmények*. A gyógy-

szerellenőrzés feladata továbbá a gyógyszerek eltartására, csomagolására szolgáló *tartályok* (üvegek, ampullák, tégelyek, tubusok, kapszulák), csomagolóanyagok (fém- és műanyagfóliák stb.) vizsgálata is. (A *kozmetikai cikkek* számos országban a gyógyszertárak útján is árusíthatók, sőt gyógyszertárak is készítenek kozmetikumokat. A gyógyszertárak állami tulajdonba való vétele előtt, hazánkban is ez volt a helyzet. Abban az időben nálunk a gyógyszerellenőrzés a kozmetikai készítményekre is kiterjedt. Jelenleg más hatósági vegyvizsgáló intézmény, az Országos Élelmezés- és Táplálkozástudományi Intézet hatáskörében, szintén ellenőrzés alatt állnak.)

## A GYÓGYSZERVIZSGÁLAT ÉS MINŐSÍTÉS ÁLTALÁNOS SZEMPONTJAI

A gyógyszerellátás ellenőrzésének, vagyis a gyógyszerek vizsgálatának és minősítésének legfontosabb szabványai a különböző gyógyszerkönyvek. Régebben, amikor a gyógyszereket még meglehetősen kezdetleges módszerekkel vizsgálták, s az egyes gyógyszerkönyvek szinte kizárólag csak az alapanyagokra tartalmaztak vizsgálati előírásokat, a gyógyszerkönyvekben hivatalos összetett készítmények, galenikumok minőségét a készítés pontos körülményeinek előírásával igyekeztek biztosítani. Egyrészt a vizsgálati módszerek tökéletesedése, másrészt a gyógyszerkészítés nagyipari jellege miatt, ma már a korszerű gyógyszerkönyvek főként vizsgálati előírásokkal biztosítják a minőséget, még az összetett gyógyszerek esetében is. A készítésre vonatkozó utasítások pedig egyre inkább általános jelleget öltenek. Így *az egyes gyógyszerkönyvek ma már a hivatalos alapanyagoknak (kemikáliák, drogok), összetett készítményeknek (galenikumok, injekciók, tabletták stb.), immúnbiológiai készítményeknek elsősorban vizsgálati és minősítési szabványai.* A gyógyszerkönyvekben leírt vizsgálatok szabványjellegéből következik, hogy a hivatalos gyógyszerek vizsgálatához is bármilyen eljárás használható, de hivatalosan minősíteni csakis az érvényben levő gyógyszerkönyvben leírt eljárással lehet. Ezért vitás esetekben mindig az illető gyógyszerkönyv előírása és vizsgálati módszere a döntő.

A *gyógyszeralapanyagok* ellenőrzésében a tartalmi meghatározások mellett különösen a készítmények tisztaságára vonatkozó vizsgálatok játszanak fontos szerepet. Ezért célszerűnek tartjuk e fejezetben külön is megemlékezni a *gyógyszerek tisztasági vizsgálatairól*, főleg azok helyes értelmezéséről. A gyógyszerellenőrzéssel foglalkozók előtt jól ismert, hogy a legkülönbözőbb gyógyszerkönyvek az egyes készítmények tisztaságát eléggé szigorú határokhoz kötik. Így pl. a szokásos szennyező fémekből (ólom, vas, réz, kalcium stb.) a grammonkénti megengedett mennyiség mindössze néhány μg, de igen sokszor még ennyi sem.

A szigorú minőségi követelmények miatt gyakran kerül vitára sor a gyártással és vizsgálattal foglalkozók között. Egyesek túlzottnak tartják a gyógyszerkönyvek követelményeit, főleg a „farmakológiai tisztaság" elvét hangoztatva. Eszerint minden olyan gyógyszer alkalmas volna gyógykezelésre, amely a szennyezőknek akkora mennyiségét nem tartalmazza,

mely már káros hatást fejthet ki. Az ilyen téves szemlélet szerint tehát a gyógyszerkönyvek túloznak, amikor pl. a vas-szennyezést szigorú határokhoz kötik, holott akár a táplálékokkal is sokkal több vas kerül a szervezetbe. Az ilyen hangzatos és megtévesztő érvekkel szemben a tények a következőkre figyelmeztetnek. A gyógyszerekben a szennyezők ugyanúgy az „indikátor" szerepét töltik be, mint az ivóvizekben a nitrát-, nitrit-, illetőleg az ammónia-szennyezés. A vízvizsgálatban sem azért vizsgálunk ammóniumsókra, mintha ezek a kifogásolt mennyiségben veszélyesek lennének a szervezetre, hanem mert ez a víz „előéletére" és szennyezési körülményeire utal. (Ezért nem kifogásolják viszont az artézi vizek ammóniumtartalmát.) A legtöbb gyógyszerkészítményben pl. a vas-szennyezés messze nem éri el azt az értéket, mely farmakológiai hatást is fejtene ki, és mégis ragaszkodnunk kell a gyógyszerkönyvek szigorú határaihoz. A szennyezők ugyanis (pl. a fémek) igen jól jellemzik a készítmény gyártási, csomagolási, tárolási stb. körülményeit. Nem hagyható az sem figyelmen kívül, hogy a gyógykezelés szempontjából sem közömbös, hogy ellenőrizetlenül, milyen mennyiségben jut pl. vas vagy kalcium a szervezetbe, az ólmot nem is említve.

Végül egy igen fontos szempontra kívánjuk a figyelmet felhívni. Különösen szerves vegyületben, a fémek jelenléte komoly mértékű bomlási folyamatokat segíthet elő. Ez többszörösen bekövetkezhet az összetett gyógyszereknél, ahol egy-egy szennyező sokszor előre nem várt bomlási folyamatoknak elindítója vagy továbbítója lehet. Összetett gyógyszerkészítmények, mint pl. tabletták, de főként injekciók elváltozásának, elszíneződésének sokszor ez az oka. Módunkban volt tapasztalni, hogy injekciós készítménynél, melynek alapanyagai közül csupán az egyik tartalmazott a megengedettnél alig több vasat, nemcsak intenzív elszíneződés, hanem kifejezetten toxikus hatású bomlás következett be. A gyógyszerkönyv tisztasági követelményei és az injekciók készítésére vonatkozó intézkedései, melyek szerint csakis gondosan és teljes vizsgálattal ellenőrzött és legalább gyógyszerkönyvi tisztaságú, de lehetőleg még tisztább készítmény használható fel a készítéshez, egyáltalában nem nevezhetők túlzottnak. A „farmakológiai tisztaság" elvének ilyen értelemben való hangoztatása tudománytalan, téves szemléleten épült fel, ezért ennek az elvnek a gyógyszeranalitikában és gyógyszerek elbírálásában helye nem lehet.

A gyógyszerkönyvek természetesen sohasem tartalmazzák az összes használatban levő gyógyszereket, hanem csak csekély hányadát az alapanyagoknak, illetőleg összetett gyógyszereknek. Ezért hazánkban a *gyógyszerkülönlegességek minőségi ellenőrzését* a törzskönyvezési kötelezettség biztosítja. Ez a már forgalomban levő gyógyszerkülönlegességekre nézve lényegében fakultatív ellenőrzési rendszert jelent. Azt jelenti, hogy a törzskönyvezés előfeltételét képező eljárások — mint a biológiai, toxikológiai, kémiai vizsgálatok, klinikai kipróbálás, szakorvosi vélemények alapján hozott szakbizottsági döntés — után a törzskönyvezett készítményt a továbbiakban már csak szúrópróbaszerűen ellenőrzik. Egyes erős fiziológiás hatású készítmények (pl. arzeno-benzolok) azonban gyártási sorozatonként (charge-onként) kerülnek ellenőrzésre.

Az elmondottakból az is következik, hogy a gyógyszerkülönlegességek ellenőrzésében a gyógyszerkönyvek csak a hivatalos készítmények esetében

nyújtanak közvetlen vizsgálati előírást. A nem hivatalos készítmények esetében a gyógyszerkönyvek vizsgálati rendelkezései már többnyire csak irányelveket fognak jelenteni. Ezért a törzskönyvezéssel és ellenőrzéssel megbízott állami ellenőrző laboratóriumnak (Országos Gyógyszerészeti Intézet) jogában áll a vizsgálati eljárásokat szabadon megválasztani.

*A gyógyszertárakban készült* gyógyszerek közül az összetett *magisztrális készítmények* ellenőrzése a legnehezebb feladat. Ezek vizsgálatához a gyógyszerkönyvek előírásai szintén csak általános szempontokat, alapelveket jelentenek. A vizsgálati eljárás megválasztása tulajdonképpen az ellenőrzést végző szakemberre van bízva. (Gyógyszertári szakfelügyelők, ill. a központi ellenőrző laboratórium szakemberei.) Vitás esetben a központi ellenőrző intézmény (Országos Gyógyszerészeti Intézet) vizsgálata a döntő.

*A gyógyszerek minőségi elbírálásának szempontjai* főként a készítés körülményeitől (gyári vagy gyógyszertári méret), a felhasznált anyagok tulajdonságaitól, azok eltarthatóságától, a gyógyszerformától és még néhány egyéb tényezőtől is függenek.

A készítés körülményeit tekintve, általánosságban megállapítható, hogy a gyógyszertárban vényre készült, vagyis kis mennyiségben előállított gyógyszerrel szemben sohasem támaszthatók olyan szigorú követelmények, mint a gyárban készülékekkel szemben. E megállapítás helyességét akár a következő egyszerű példa is igazolja. Magisztrálisan rendelt és adagonként 0,02 g kodeinium-kloridot és 0,50 g acetil-szalicilsavat tartalmazó porkeverék elkészítésekor húsz adaghoz a gyógyszerész 0,40 g kodeinium-kloridot és 10,0 g acetil-szalicilsavat mér le kézimérlegen, vagyis általában 0,01—0,02 g mérési hibával. Tehát a 0,40 g kodeinium-klorid lemérésénél eleve ±5% hibával kell számolnunk. (Tíz por készítése esetében azonban a hiba már ±10% lesz.) A mérést követő elkeverés és elosztás, valamint a portokba töltés közben feltétlenül kell veszteséggel, „kálóval" számolnunk, mely általában kb. 1—2%. Az elosztás szemmérték szerint történik, melynek pontossága általában ±10—16%. Az előbbi összetételű készítményt tabletta formájában, gyári méretben előállítva, mind hatóanyagtartalomban, mind pedig az egyes adagok elosztásában, sokkal nagyobb pontosságot lehet megkövetelni. Hiszen már 1000 db tablettához 20,0 g kodeinium-kloridot mérnek le, mely ±0,05 g hibával, táramérlegen mérve is, 0,25% pontosságot biztosít. Ilyen nagy mennyiségeknél a káló is viszonylagosan kevesebb lesz. A gépi tablettázás esetében az elosztás pontosságát szinte össze sem lehet hasonlítani a szemmérték szerinti elosztással. Könnyen belátható tehát, hogy az ipari méretben előállított gyógyszerek (injekciók, tabletták, oldatok, kenőcsök) hatóanyagtartalma, elosztási pontossága tekintetében a megengedett eltérést sokkal szigorúbb határok közé kell szorítani, mint a magisztrális rendelésre készült gyógyszerek esetében.

A lemérés pontosságát — a mérendő mennyiségen és a méréshez használt mérlegen kívül — az anyag konzisztenciája is befolyásolja. (Pl. ha desztillált vizet vagy szeszes folyadékot mérünk súlyra, és egy-két cseppel több szalad az üvegbe, az százalékosan sokkal kisebb hibát okoz, mint pl. ugyanannyi csepp a szirupokból.) Százalékosan tekintélyes eltérést okozhat a helytelen eltartás, különösen nedvszívó anyagoknál. Vannak esetek

ugyanis, amikor más elbírálás alá esik az eltartásból, mint a hanyag lemérésből eredő hiba.

A lemérés pontosságának megítélésénél nem lehet csupán a mérlegekből és súlyokból eredő hibákat alapul venni, hanem egyebek közt tekintettel kell lenni a mérés és elkészítés körülményeiből adódó hibaforrásokra is. Így a gyakorlatban a mérlegek pontatlanságának két-háromszorosával kell számolnunk.

A gyógyszerkészítéshez alkalmazott munkafolyamatok is kihatással lesznek az egyes készítmények összetételére, ezért az elbírálás szempontjainak a *gyógyszerformákhoz* is igazodniok kell. Ezekre részletesen is kitérünk az egyes gyógyszerformák általános vizsgálatai során.

A vizsgálati eredmények alapján az elbírálásnál, a gyógyszerkönyvben hivatalos készítmények (kemikáliák, drogok, összetett készítmények stb.) esetében a gyógyszerkönyvben megadott határértékeket és az azokra vonatkozó utasításokat kell figyelembe venni.

A gyógyszerkönyvekben az egyes gyógyszerformákra vonatkozó határértékek lesznek irányadók az esetek legnagyobb részében, a nem hivatalos készítmények, gyógyszerkülönlegességek elbírálásánál is. A hatóanyagtartalom összehasonlítását mindig a deklarált értékre kell vonatkoztatni.

A *magisztrálisan készített* gyógyszerek esetében már a mintavétel során gondoskodjunk a kiadott gyógyszer összsúlyának megállapításáról, mert az egyes hatóanyagok mennyiségét mindig az egész elkészített gyógyszermennyiségre vonatkoztatva kell kiszámítani. (Tehát sohasem százalékban adjuk meg.) Ugyanis más elbírálás alá esik az a gyógyszer, melyben a hatóanyagok megegyeznek a rendelt mennyiségekkel, és csak a gondatlan osztás, vagy az oldószer (víz) pontatlan lemérése következtében tartalmaz százalékosan kevesebb vagy több hatóanyagot az illető készítmény, mint az olyan esetekben, amikor már a hatóanyagot eleve gondatlanul mérték be.

Az itt felsoroltakból viszont az is következik, hogy a gyógyszerkészítmények analízisénél a vizsgálónak nem elég csupán a vizsgálati módszerekkel tisztában lennie, hanem ismernie kell az illető gyógyszer készítését, eltarthatóságát is, tehát mind a gyógyszertári, mind az ipari gyógyszerkészítő tevékenység részletkérdéseiben is kellő jártassággal kell rendelkeznie.

A magisztrális készítmények elbírálásához, minősítéséhez nyújt egységes irányelveket az Országos Gyógyszerészeti Intézet „Magisztrális gyógyszerkészítmények minősítése" c. rendelkezése (Budapest, 1968).

## MINTAVÉTEL

### ALAPELVEK

A gyógyszerek ellenőrzése tulajdonképpen már a mintavétellel a helyszínen (üzemben, gyógyszerraktárban, gyógyszertárban) kezdődik meg. A mintavétel gondossága, szakszerűsége nagyobb mértékben befolyásolja a vizsgálat eredményét, mint a leggondosabban végzett analízis. A gondatlanul vett minta alapján a leggondosabb analízis sem adhat helyes képet a vizsgált anyag minőségéről. Ezért a mintavétel módjának, a minta mennyi-

ségének a mintavételre kerülő anyag tulajdonságaihoz, tárolási viszonyaihoz és a vizsgálat céljához kell igazodnia. Nyilvánvaló, hogy más szempontok fognak érvényesülni, ha pl. vasúti szállítmányból kívánunk mintát venni, mint amikor ugyanaz a gyógyszer valamelyik gyógyszertár ellenőrzése során, pl. az officina állványedényzetéből kerül mintavételre. Ehhez a mintavevő részéről nagy szakértelem, találékonyság és önálló elhatározó képesség is szükséges, hogy alkalmazkodni tudjon az esetenként felmerülő problémákhoz. Éppen ezért a mintavételre vonatkozó szabályok csak általánosak lehetnek, és nem terjeszkedhetnek ki minden különleges esetre.

Az idők folyamán mind az ipari és nagykereskedelmi, mind a gyógyszertári mintavételnek kialakultak bizonyos szabályai, szokásai. E meglehetősen nehéz kérdés egységes rendezésére ez ideig átfogó intézkedés nem született. Csupán néhány gyógyszer- és vegyszeripari termék mintavételére van érvényben megfelelő szabvány.

A gyógyszertári mintavétel alapelveit az Országos Közegészségügyi Intézet gyógyszerügyi felügyelőinél kialakult gyakorlat alapján, első ízben az V. Magyar Gyógyszerkönyv rögzíti. Az ipari és nagykereskedelmi mintavétel általános szabályait elsőként a VI. Magyar Gyógyszerkönyv írja le, s egyben a gyakorlati életben használatos, és sokszor ellentétes értelmű kifejezések, megnevezések helyett, igyekezett egységes nomenklatúrát nyújtani.

A gyógyszerek mintavételére is érvényes a mintavétel legáltalánosabb szabálya, mely szerint a mintának (mintáknak) tökéletesen jellemeznie kell a vizsgálandó gyógyszert. Ennek megfelelően a mintavétel, jellege szerint, történhet *sorozatonként* és *csomagolási egységenként.*

A mintavétel szempontjából *sorozatnak* nevezzük az ellenőrizendő szállítmányban vagy raktározott készletben az azonos gyártási vagy vizsgálati számmal ellátott gyógyszert, függetlenül annak összmennyiségétől vagy az abban foglalt csomagolási egységek darabszámától és azok egyenkénti mennyiségétől. (Azonos gyártási számmal természetesen csakis ugyanegy gyártási sorozatban, vagyis ugyanabban a készülékben, gyártási folyamatban, egyidejűleg előállított, teljesen azonos termékeket szabad jelölni.)

*Sorozatonként* kerülnek mintavételre általában a nagyobb gyógyszermennyiségek, így a szállítmányok és a raktározott készletek. Ilyen esetben, ha az egyes sorozatok húsz vagy ennél kevesebb csomagolási egységből állanak, akkor két egységből, húsznál több csomagolási egységből álló sorozatnál pedig azok tíz százalékából, de legfeljebb 10 csomagolási egységből fogunk mintát venni. Amennyiben az egyes csomagolási egységek nagyobb gyűjtőcsomagokba vannak összefoglalva, a minták számára az egyes csomagolási egységek száma az irányadó. Ilyen esetekben arra is gondot kell fordítani, hogy az egyes csomagolási egységeket a gyűjtőcsomagokból is arányosan válasszuk ki, hogy így a kiválasztott minták jól jellemezzék az egész sorozatot.

*Csomagolási egységenként* veszünk mintát minden olyan esetben, amikor a sorozatonkénti mintavétel alkalmával egy sorozaton belül, a csomagolási egységek tartalma egymáshoz képest színben, szagban, szemcsenagyságban, tehát makroszkóposan különbözik, vagy az anyag a vizsgálat során bizonyult inhomogénnek. A gyógyszertári mintavétel az esetek legnagyobb részében szintén csomagolási egységenkénti mintavételt jelent.

A minta, jellege szerint lehet *részletminta* és *átlagminta.*

A *részletminta* az egyes csomagolási egységek valamilyen rétegéből kivett és arra jellemző minta.

Az *átlagminta* az egyes csomagolási egységekből kivett részletminták homogenizálása után kapott minta. Átlagminta csak makroszkóposan homogén részletmintákból készíthető. A makroszkóposan egyneműnek talált csomagolási egységből gondos homogenizálás után, közvetlenül is vehetünk átlagmintát.

*Ellenmintának* nevezzük a részletmintával, illetőleg az átlagmintával egyidejűleg azonos módon és mennyiségben vett, lezárt és a mintát adó félnek átadott mintát.

Mind a részletminták, mind az átlagminták egyenkénti mennyisége, a vizsgálatokhoz szükséges anyagmennyiségnek legalább a kétszerese legyen.

A mintavételhez csak teljesen tiszta és száraz *eszközöket* (kanalak, pipetták, méregszivornyák, fúró- vagy csőszondák stb.) lehet használni. Szükség esetén a mintavevő eszközt a mintavételre kerülő anyaggal (folyadékok) át kell öblíteni. Az átöblítéshez felhasznált anyag a tartályba nem önthető vissza. A részletmintákhoz minden esetben, az átlagmintákhoz pedig csomagolási egységenként külön-külön tisztított eszközt használunk.

## GYÓGYSZERIPARI ÉS NAGYKERESKEDELMI MINTAVÉTEL

A mintavétel megkezdésekor először gondosan megszemléljük a vizsgálandó gyógyszert, és a tapasztaltakat a mintavételi jegyzőkönyvbe feljegyezzük.

Szállítmányok, raktározott készletek esetében csakis a rendelkezéseknek megfelelő címkével ellátott, ép, sértetlen csomagolású (tartályú) gyógyszerből vehetünk mintát. A sérült csomagolású (tartályú) készítményt külön kell kezelni, és az gyógyszer céljára nem használható fel. Egyes kivételes esetekben (drága vagy nehezen beszerezhető gyógyszer) az ilyen készítmény is felhasználható gyógyszerként, ha makroszkóposan vizsgálva nem kifogásolható, és az előzetes gondos homogenizálás után végzett teljes vizsgálat során minden követelménynek megfelelt.

A mintavételre kiválasztott csomagolási egységekből az anyag halmazállapota szerint, az alábbi módon veszünk mintát.

*Pornemű vagy kristályos anyagok* esetében a mintavételre kiválasztott csomagolási egységből úgy veszünk átlagmintát, hogy annak különböző rétegeiből kivett és makroszkóposan egyneműnek bizonyult részletmintákat homogenizáljuk (pl. tiszta papiroslapon, por-osztókártyák segítségével, alaposan összekeverjük). Amennyiben a kivett részletminták makroszkóposan nem egyneműek vagy azokban idegen részek láthatók, úgy ezeket a részletmintákat külön kell kezelni és vizsgálni.

A mintát tiszta és száraz porüvegekbe töltjük, és azokat jól záró parafa- vagy egyéb erre a célra alkalmas dugóval, kupakkal zárjuk el úgy, hogy dugótörmelék a mintához ne juthasson.

Nedvességszívó és elmálló anyagokat jól záró, csiszolattal ellátott üvegdugós porüvegbe vagy jól záró parafa- vagy gumidugóval elzárható porüvegbe tesszük, és a lezárt üveget leparaffinozzuk.

*Nagy mennyiségű növényi (állati) drog* mintavételekor a drogok mintavételére vonatkozó Szabvány előírásai szerint járunk el. E Szabvány részletes utasításokat tartalmaz mind a különböző drogféleségek, mind pedig a különböző csomagolású szállítmányok mintavételére.

Nagyobb mennyiségű *kenőcs állományú* lágy vagy viszkózus anyagokból alkalmas mintavevő szondával az anyag teljes rétegvastagságára kiterjedő „szelvénymintát" veszünk, és szükség esetén részletenként vizsgáljuk. A kenőcs és hasonló állományú anyagok, növényi és állati olajok és zsírok mintavételénél, ezeknek a termékeknek ipari mintavételére vonatkozó Szabványokat is célszerű figyelembe venni. Tubusokba csomagolt készítmények esetében egész tubust (tubusokat) veszünk mintaként.

*Megjegyzés*: Kenőcs állományú gyógyszerek mintavételéhez csakis olyan edények, tégelyek használhatók, melyeknek anyagába a kenőcs nem szívódik bele, és fedele olyan anyagból készült, mely a kenőccsel vagy az abban eloszlatott gyógyszerrel nem lép kémiai reakcióba.

*Folyadékok* mintavételekor a tartályokat jól fel kell rázni, a hordókat meg kell görgetni, hogy az esetleges üledék a mintába is arányosan kerüljön. A homogenizált folyadékból a vizsgálathoz szükséges mennyiséget vagy kitöltjük a mintavevő üvegbe, vagy száraz lopóval, méregszivornyával stb. szívunk ki megfelelő mennyiséget. Ha olyan nagy tartályból kell mintát vennünk, amely nehezen vagy nem rázható össze (pl. tartálykocsi, föld alatti tartály), úgy felül csappal elzárható mintavevő csővel, lopóval, a tartályban levő folyadék különböző rétegeiből veszünk részletmintákat, és ezeket külön-külön vizsgáljuk.

A folyékony mintákat mindenkor tiszta és száraz, jól záró csiszolatos üvegdugós üvegekbe, illetőleg parafadugóval vagy e célra alkalmas és a folyadékkal kémiai reakcióba nem lépő, kupakkal elzárható üvegekbe töltjük le úgy, hogy a folyadékba dugótörmelék ne juthasson. Szükség esetén az üvegeket leparaffinozzuk.

*Megjegyzés:* Az alkáliérzékeny folyadékból vett mintát ún. alkáliszegény üvegbe töltjük.

A *gázok* helyes mintavétele különleges szaktudást és alkalmas berendezéseket igényel. Ennek részleteire a Gyógyszerkönyv megfelelő fejezete, valamint analitikai kézikönyvek adnak felvilágosítást (Ph. Hg. VI. I. 189. old.).

*Oltóanyagok, kötszerek* mintavételéről a megfelelő szabványok (rendelkezések) előírásai intézkednek. Ezekkel e könyv keretében nem kívánunk foglalkozni.

A *gyógyszerkülönlegességek* mintavételénél a rendelkezéseknek megfelelő és ép csomagolású készítményeket kell a vizsgálatra kiválasztott sorozatból elvinni. A mintavétel részleteit a törzskönyvezési eljárás írja le.

## GYÓGYSZERTÁRI MINTAVÉTEL

A *gyógyszertárban*, illetőleg annak raktárában *ömlesztett* állapotban tárolt anyagokból, amennyiben azok makroszkóposan egyneműnek látszanak, az előzőkben említett (31. old.) szempontok figyelembevételével veszünk egységenkénti átlagmintát. A növényi (állati) drogokat, teakeve-

rékeket stb. gondosan elkeverjük, s a meg nem szitált drogból, tehát az elporlott résszel együtt vesszük a szükséges mintát. A folyadékokat, a netán üledékes oldatokat, tinktúrákat, a rétegekre elkülönült folyadékokat a mintavétel előtt jól összerázzuk. Az olyan esetekben, amidőn az elkülönült, illetőleg szemmel láthatóan különböző részek külön-külön való vizsgálata látszik célszerűnek, megfelelő részletmintákat veszünk, és ezeket külön-külön vizsgáljuk.

A minta mennyisége gyógyszertári mintavétel esetében is a tervezett vizsgálatokhoz igazodjék. Általában a vizsgálathoz szükséges mennyiség kétszeresét célszerű elvinni, és a minta csak indokolt esetben haladhatja meg a készlet 10%-át.

Különös gondot igényel a mintavétel azokban az esetekben, midőn *orvosi rendelésre elkészített gyógyszerből* kell mintát vennünk. E meghatározott mennyiségű gyógyszereket a mintavétel során általában megfelezzük. A gyógyszer felét — cg pontossággal megmérve — ellenmintaként visszaadjuk, illetőleg visszatartjuk. Ügyeljünk arra is, hogy a minta ne csak a vizsgálatra kerülő készítményt, hanem az elkészítés gondosságát is jól jellemezze. Ezért a mintavételt célszerű már a helyszínen bizonyos általános vizsgálatokkal (összsúly, egyes adagok súlya stb.) összekötni.

*Osztott porok* mintavételénél, ahol egy-egy készítmény többnyire 10—20 adagból áll, célszerű először cg pontossággal megmérni egyenként az egyes porok súlyát portokkal együtt. Ha az egyes adagok tiszta súlya nem tér el a megengedettnél nagyobb mértékben a vény alapján számított súlytól, valamint az elosztás pontossága is a megengedett határon belül van, úgy a gyógyszer cg pontossággal lemért egyik felét minta, másik felét ellenminta céljára használjuk. A megfelelő súlyú, elosztású és makroszkóposan homogén porok esetében az egyes adagokat előzetesen egyesíthetjük is, majd gondos homogenizálás után, a gyógyszert minta és ellenminta céljára cg pontossággal mérve, két részre osztjuk.

Makroszkóposan inhomogén, vagy nem megfelelő súlyú, illetőleg pontatlanul osztott gyógyszer esetében az egyes adagok nem egyesíthetők. A minta és ellenminta céljára ilyen esetben a különböző súlyú adagokat célszerű arányosan kivenni, és minden egyes adag súlyát külön fel kell jegyezni a mintavételi jegyzőkönyvben.

Nagyobb mennyiségben előre elkészített, osztott porok esetében ügyeljünk arra is, hogy a minta és ellenminta azonos sorozatból legyen. Ilyen készítmények mintavételét ajánlatos nagyobb számú por súlyának helyszíni ellenőrzésével is egybekötni.

Az *osztatlan port*, amennyiben makroszkóposan homogénnek látszik, előzetesen eldörzsöljük, és a minta, illetve ellenminta céljára cg pontossággal két részre szétmérjük.

A nem homogén osztatlan porból részletmintákat veszünk és azokat külön-külön vizsgáljuk.

*Pilulák* esetében az ellenmintaként visszatartott pilulák cg pontossággal mért súlyát a behintésre használt por nélkül állapítjuk meg.

Az ellenmintaként visszatartott *kúpok*, *golyók* stb. súlyát pedig a befedésükre használt sztaniollemezke, hártyapapiros stb. nélkül tüntetjük fel, illetőleg adjuk meg.

A *kenőcsből*, amennyiben makroszkóposan homogénnek látszik, és súlya az előírttal megegyezik, gondos elkeverés után cg pontossággal mért felemennyiséget mérjük ki mintaként, másik felét pedig ellenmintaként kezeljük.

*Folyékony* gyógyszerkészítményekből a gyógyszer előírt összsúlyának ellenőrzése után veszünk mintát úgy, hogy a jól összerázott gyógyszer cg pontossággal mért kb. fele mennyiségét tiszta és száraz üvegbe töltve és szabályosan lezárva, ellenmintaként, a visszamaradt és cg pontossággal mért másik felét pedig mintaként kezeljük. Kis mennyiségű folyadékok, pl. szemcseppek mintavételénél különös gonddal kell ügyelnünk arra, hogy az üveg teljesen száraz legyen, mert már néhány csepp víz is, százalékosan tekintélyes hígulást jelent.

A minták és az ellenminták szabályszerű lezárása céljából a mintát, illetőleg ellenmintát tartalmazó edény dugóját ragasztószalaggal keresztben átragasztjuk, és a zárszalagok találkozási helyén átírjuk, átbélyegezzük úgy, hogy az edény csak a zárszalagok felszakítása után legyen kinyitható. Zárszalag céljára nem szabad ragtapaszt, vagy olyan ragasztószalagot használni, mely az üvegről észrevétlenül lehúzható és visszahelyezhető.

A mintavételről a rendelkezéseknek megfelelő jegyzőkönyvet kell felvenni. Magisztrálisan készült gyógyszerek mintavétele esetében az orvosi rendelvény pontos másolatát is mellékelni kell.

A mintákat a készítmény tulajdonságainak (a gyógyszerkönyv eltartási utasításainak) megfelelően kell eltartani.

IRODALOM

1. Schulek E.: A gyógyszerek és gyógyszerkülönlegességek ellenőrzése és annak módszerei. Népegészségügy 1928, 24. sz. — 2. Schulek E.: Néhány szó a gyógyszervizsgálatról. Magy. Gyógysz. Tud. Társ. Ért. (Acta Pharm. Hung.) **6**, 131 (1930). — 3. Schulek E.: Gyógyszertárak vizsgálata. Gyógysz. Évkönyve 1938. — 4. Schulek E.: Zur Frage der Arzneimittelkontrolle, Pharm. Zentralhalle **71**, 465 (1930).

# NÉHÁNY ÁLTALÁNOS VIZSGÁLAT A KÜLÖNBÖZŐ GYÓGYSZERFORMÁK MINŐSÉGÉNEK ELLENŐRZÉSÉHEZ

## INJEKCIÓS KÉSZÍTMÉNYEK

Az injekciókat parenterális felhasználásuk miatt, minden tekintetben a leggondosabb ellenőrzésnek kell alávetni. Az ellenőrzést a legcélszerűbb makroszkópos vizsgálattal kezdeni. Mindenekelőtt meggyőződünk, hogy a mintavételezett készítmény csomagolása, valamint az egyes ampullák felirata megfelel-e a vonatkozó rendelkezéseknek (pl. egyezik-e az ampullákra írt gyártási szám a csomagolásra írt számmal). Gondosan átvizsgáljuk, van-e sérült az ampullák között. Figyelemmel kell lennünk arra is, hogy a készítéskor — pl. a forrasztólámpa égéstermékei vagy az ampulla kihúzott nyakában megpörkölődött anyag miatt — vannak-e homályos vagy kát-

rányos bevonatok a forrasztás helyén. A pörkölődés jeleit mutató ampulla nem minősíthető megfelelőnek.

A színtelenül oldódó hatóanyagokat tartalmazó injekciós oldatok, fehér alapon vizsgálva, elszíneződést nem mutathatnak, még kevésbé lehet az egyes ampullák tartalmának elszínezettsége más-más mértékű.

Az injekciós oldatok — kivéve a szuszpenziókat — teljesen tiszták legyenek, és abban szálak, foszlányok, üvegszilánkok vagy lebegő részecskék szabad szemmel ne legyenek láthatók. Ennek eldöntéséhez nagyobb számú ampullát vagy tartályt kell összerázás után, áteső fényben, egyenként megvizsgálni.

Az injekciós oldatok térfogatának ellenőrzése céljából a vizsgálatra vett ampullákat egyenként felnyitjuk, és tartalmukat injekciós fecskendőbe felszívjuk, majd a tűvel felfelé tartott fecskendőből a levegőbuborékokat kiszorítjuk. A fecskendőn ily módon leolvasott folyadéktérfogat nem lehet kevesebb az ampullán jelzettnél.

Az injekciós oldatok hidrogénkitevője $p_H = 5—7$ közé essen, és nem lehet alacsonyabb $p_H = 3$-nál, illetve magasabb, mint $p_H = 8$, hacsak az érvényben levő gyógyszerkönyv — egyes esetekben — másképpen nem rendelkezik.

Az injekciós oldatok $p_H$-ját csakis elektromos $p_H$-mérővel lehet pontosan ellenőrizni, mivel a nagyobbrészt szerves vegyületeket tartalmazó oldatok egyik-másik hatóanyaga az indikátorfestékkel reagálva, megváltoztatja a festék disszociációját. Ez gyakran több tized $p_H$-nyi tévedést eredményezhet.

A *porampullák* tartalmát az előírt mennyiségű oldószerben szintén a mondottak értelmében vizsgáljuk.

A *szuszpenziós injekciók*, testhőmérsékletre melegítve, egy percig tartó erős rázás után, egyenletes eloszlásúak legyenek, és összetapadt részeket nem tartalmazhatnak.

Az előzőkben leírt vizsgálatok után látunk hozzá az injekció hatóanyagának tartalmi meghatározásához. Az analízis eredményét g/v %-ban számítjuk ki és hasonlítjuk össze a címkén jelzett értékkel.

Az injekciós oldatok hatóanyagtartalma — a készítési módból kifolyólag — általában igen pontosan állítható be. Tapasztalat szerint e készítmények hatóanyagtartalma általában $\pm 2—3\%$-ra megegyezik a deklarált értékkel. (A gyógyszerkönyv legfeljebb $\pm 3\%$ eltérést enged meg.)

A porampullák tartalma a címkén jelzett mennyiségtől az egyes gyógyszerkönyvekben, esetleg szabványokban megadott mértékben térhet el. Ez eltérések nagyságát egyébként a készítésnél használt mérlegek érzékenysége és a mérés technikája szabja meg. (Lásd még Ph. Hg. VI. I. 235.)

Az injekciós készítmények ellenőrzéséhez kapcsolódik az *injekciós tartályok*, *ampullák*, infúziós oldatok tárolására szolgáló *palackok*, valamint — egyes esetekben — ezek lezárására szolgáló gumi- vagy egyéb anyagból készült *dugók* vizsgálata. E vizsgálatok, különösen az injekciók tárolhatósága szempontjából, igen fontosak. Ugyancsak az injekciók tárolhatósága miatt, igen fontos az oldatok nyomfém-szennyezésének, az ampullák légterében levő gázok, valamint a konzerváló anyagok vizsgálata is. E kérdések közül néhánnyal külön fejezetben foglalkozunk (44. old.).

## GYÓGYSZERES OLDATOK, MIXTÚRÁK

Az ellenőrzés szempontjából ide soroljuk a nem injekciós célra készült oldatokat (emulziókat, szuszpenziókat, valamint a különböző mixtúrákat), akár külsőleges, akár belsőleges használatra készültek.

E készítmények ellenőrzését szintén makroszkópos vizsgálattal kezdjük. Megnézzük, hogy az oldatok tiszták és üledékmentesek-e, az emulziók, szuszpenziók állománya egynemű-e, nincsenek-e bennük összetapadt csomók stb. Amennyiben az oldat elszíneződött, vagy azon a bomlásnak bármilyen jelét észleljük (zavaros, rossz szagú), úgy ezt a vizsgálati jegyzőkönyvben feljegyezzük.

Ezután cg pontossággal megmérjük a gyógyszer súlyát (edénnyel együtt), majd tartalmát tiszta és száraz üvegbe öntjük, az eredeti üveget gondosan kimossuk, megszárítjuk és súlyát szintén cg pontossággal megállapítjuk. Gyógyszertári mintavételnél az összsúly megállapítása után a készítménynek kb. fele mennyiségét mérjük ki cg pontossággal tiszta és száraz edénybe, és azt lepecsételve, ellenmintaként visszahagyjuk.

Kis mennyiségű (10—20 g-nyi, pl. szemcseppek) gyógyszeres oldatok esetében, miként erre már a mintavételi fejezetben is utaltunk, a minta vagy ellenminta betöltésére használt tiszta üveg teljesen száraz legyen, mert már néhány csepp víz is viszonylag tekintélyes százaléknyi hígulást okozhat.

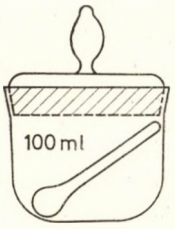
A gyógyszeres oldatok egy-egy adagjának súlya és a címkén, illetőleg a vényen feltüntetett mennyiség között megengedhető eltérést, a gyógyszer mennyisége fogja esetenként megszabni. (Figyelembe kell venni azt, hogy a magisztrálisan készült gyógyszeres oldatokat táramérlegen mérik össze.)

A gyógyszeres oldatok összsúlyának megállapítása után, a benne oldott anyag természetétől függően, hasznosnak bizonyul a további tájékozódás céljára a minta szárazanyag-tartalmának meghatározása. A meghatározáshoz kb. 0,20—0,40 g várható szárazanyag-tartalomnak megfelelő mennyiségű mintát szárítunk be vízfürdőn, és állandó súlyig szárítva mérjük. A szárítás hőmérsékletét az oldott anyagok tulajdonságai szabják meg. Jó tájékoztatást adnak erre a gyógyszerkönyvek vonatkozó utasításai.

Szirupok, vagy ízesítőként szirupot is tartalmazó mixtúrák szárazanyag-tartalma nem határozható meg egyszerű bepárologtatással. A tömény cukoroldatok felületén a beszárítás során ugyanis vastag, kéregszerű cukorbevonat képződik, mely megakadályozza a tökéletes kiszárítást. Ilyen esetben a szárítószelencét vagy vákuumexszikkátorba helyezzük, vagy az alábbi egyszerű módszer szerint járunk el.

A szárítószelencébe (lásd 1. ábra) 5—10 g (sósavval és desztillált vízzel előzetesen gondosan kimosott, majd platina tálban kiizzított) tengeri homokot mérünk, és egy kis üvegpálcát is helyezünk bele. Az így előkészített mérőedény súlyát analitikai pontossággal (legfeljebb ±0,2 mg leolvasási bizonytalansággal) megmérjük. A vizsgálandó szirup vagy siruptartalmú mixtúra szükséges mennyiségét beleöntve, a szelence súlyát ugyanolyan pontosan megmérjük. A vizsgá-

lati mintát a homokkal alaposan elkeverjük (sűrű szirupoknál kevés desztillált víz segítségével keverjük egynemű péppé), és vízfürdőn — szükség esetén kevergetés közben — szárazra párologtatjuk. Az 5—10 g homok viszonylag nagy felülete a szirup teljes kiszáradását biztosítja. A szárítószelencét a szokás szerint 100—110° C-on állandó súlyig szárítjuk, és súlyát ismét pontosan (mérési hiba ±0,2 mg) megállapítjuk.




1. ábra. Szárítószelence pisztillussal

A gyógyszeres oldatok ellenőrzésénél a továbbiakban rendszerint a fontosabb anyagok mennyiségét határozzuk meg.

A gyógyszertárban, orvosi rendeletre készített oldatok hatóanyagtartalmának megengedhető eltérését a lemért anyagok mennyisége és azok tulajdonságai szabják meg. Üzemi méretekben előállított oldatok összetételének — hasonlóan az injekciós készítményekhez — általában ± 3%-on belül egyeznie kell a címkén feltüntetett értékkel. (Lásd még „Magisztrális gyógyszerkészítmények minősítése" c. rendelkezés. O. Gy. I., Budapest 1968.)

Az ellenőrzés során helyes, ha a mennyiségi meghatározásokat a konzerválószerekre is kiterjesztjük.

Szeszes oldatok, mixtúrák ellenőrzésénél természetesen a szesztartalom meghatározása is fontos. (Ennek részleteit lásd az alkoholok vizsgálatánál, 272. old.)

## OSZTOTT ÉS OSZTATLAN GYÓGYSZERES PORKEVERÉKEK

Mind az osztatlan, mind pedig az osztott porkeverékek legnagyobbrészt ma is gyógyszertárban készülnek mint magisztrális készítmények. Ellenőrzésük alkalmával egy-egy vényre elkészült mennyiséget szokás felhasználni a minta és ellenminta céljára. E készítmények minősítése ennek megfelelően már a helyszínen megkezdődik.

Osztatlan porok esetében cg pontossággal megmérjük a készítmény súlyát, majd vékony rétegben kiterített kisebb részletét szabad szemmel, illetőleg kézinagyítón át vizsgáljuk. A porok még nagyítón át nézve is egyneműek legyenek.

Osztott porok ellenőrzéséhez az egyes porok (nagyobb tételben előre elkészített gyógyszerek esetében legalább 20 db) súlyát, papírtokkal együtt, cg pontossággal lemérjük. Az üres papirostokok súlyának ismeretében (a forgalomba kerülő papirostokok súlya a mérési hiba határain belül azonos) összehasonlítjuk a készítmény összsúlyát, valamint az egyes adagok súlyát a vény alapján számított összsúllyal, illetőleg az egy adagra számított súllyal. Az egyes adagok közti eltérés, valamint a számított adagtól való eltérés a poradagok nagyságától függően ±5—12%-nál nagyobb ne legyen. Amennyiben az elosztás gépi berendezés segítségével történt, úgy ennél kisebb eltérés engedhető meg. Az elbírálásnál legyünk tekintettel a por

fajsúlyára és állományára is. Bizmutsókat, vagy még inkább Ferrum pulveratumot, vagy Ferrum reductumot tartalmazó porkeverékeknél enyhébben kell megítélni az elosztásból származó egyes adagok közti eltérést, mint pl. a Carbo activatust vagy Magnesium carbonicumot tartalmazóknál. Utóbbiaknál viszont a homogenitás tekintetében engedhetünk a szigorúságból. Ugyancsak elnézőbbnek kell lennünk a higroszkópos, sőt sokszor már az osztás közben is elfolyósodó porkeverékek elosztási pontosságával szemben. (Az osztott porok minősítésénél a „Magisztrális gyógyszerkészítmények minősítése" c. rendelkezés. O. Gy. I., Budapest 1968. részletes előírásait kell figyelembe venni.)

Az osztott porok homogenitását egyébként az osztatlan porokkal azonos módon vizsgáljuk.

A továbbiakban — megfelelő ellenminta visszahagyása után — a mintát vagy adagonként, vagy az egyes adagokat összeöntve és elkeverve vizsgáljuk aszerint, hogy az ellenőrzés során csak a hatóanyag (anyagok) összmennyiségét, vagy az elosztás pontosságát is ellenőrizni kívánjuk.

Az orvosi rendelésre készített porok hatóanyag-tartalmának megengedhető eltérését a lemért hatóanyag mennyisége és az alkotórészek tulajdonságai szabják meg.

## TABLETTÁK ÉS PILULÁK

A tabletták minősítését egyrészt a makroszkópos vizsgálattal, másrészt az elosztás pontosságának az ellenőrzésével kezdjük meg.

A tablettázott gyógyszerek közül a könnyen morzsolódó, nem ép szélű vagy szemcsés, foltos tablettákat tartalmazó készítmény nem minősíthető megfelelőnek.

Jó tájékoztatást nyújt a készítményről az *átlagsúly*. A tabletták átlagsúlyának megállapításához kb. 50 db tablettát mérünk le cg pontossággal, s a mért mennyiséget elosztjuk a tabletták számával. Használatra készen kicsomagolt gyógyszerkülönlegességek esetében az egy-egy csomagban levő tabletták lemérésével állapítjuk meg az átlagsúlyt a fentiek szerint. Az átlagsúlytól a megengedett eltérés legfeljebb az alábbi értékeket érheti el.

| Átlagsúly (g) | Megengedett eltérés (%) |
|---|---|
| 0,10 alatt | ±15 |
| 0,10—0,25 | ±10 |
| 0,26—0,50 | ± 8 |
| 0,50 felett | ± 5 |

Bevont tablettáknál az egyes tabletták (drazsék) eltérése az átlagsúlytól valamivel nagyobb ingadozást mutat. A megengedett eltérés ±15%. A megmért tabletták 90%-ának egyenkénti súlya e hibahatárokon belül

kell megegyezzen az átlagtabletta súlyával. A többi 10%-nál az eltérés legfeljebb a kétszerese lehet a megengedettnek.

Az ellenőrzés további részében a Gyógyszerkönyvben (vagy a megfelelő szabványban) előírt technológiai vizsgálatokat (mint szilárdság, duzzadás, szétesés stb.) végezzük el. (Lásd Ph. Hg. VI. I. 251—254. old.)

A *hatóanyag-tartalom* meghatározásához, hacsak nem az egyes tabletták hatóanyag-tartalmában mutatkozó eltérésre vagyunk kíváncsiak, a legcélszerűbb 5—10 tablettát gondosan elporítani, és az így homogenizált mintából bemérni a szükséges mennyiséget.

A tablettákban levő *csúsztatóanyagot* — az esetek nagy részében — petroléterrel lehet kioldani. Ilyen esetekben mindig megvizsgáljuk, hogy a petroléterrel a hatóanyag, vagy annak egy része nem oldódott-e ki. A csúsztatóanyagok közül a sztearint, a minta lúgos oldatából, bárium-klorid- vagy magnézium-szulfát-oldattal lehet kicsapni. Egyes esetekben a gyógyszerkönyv a talkum tartalmi meghatározását is előírhatja.

A megmért és az átlagsúlyra kiszámított hatóanyag mennyisége a jelzett értéktől legfeljebb ±5%-kal térhet el, hacsak az érvényben levő gyógyszerkönyv másképpen nem rendelkezik.

A *bevonattal*, különösen pedig a *festékréteggel ellátott drazsékról* a bevonóréteget a tartalmi meghatározás előtt mechanikusan (lekaparni, lepattintani) vagy leoldással el kell távolítani. A festékréteget többnyire vízzel vagy más oldószerrel oldjuk le, ügyelve arra, hogy a tabletták, drazsék át ne nedvesedjenek. A leöblített tablettákat, drazsékat puha ruhával törölgetve szárítjuk meg.

A bevonórétegtől megtisztított tabletták (drazsék) átlag- és egyenkénti súlyát újólag meg kell állapítani, hogy a hatóanyag-tartalmat az így kapott súlyra adhassuk meg.

A *pilulák* többnyire magisztrális vényre készült gyógyszerként kerülnek forgalomba, így a mintavételkor általában a vényre elkészített egy-egy „dózist" felezzük meg minta és ellenminta céljára. Ellenőrzésük alkalmával még a helyszínen megmérjük a konspergáló-portól megtisztított (leszitált) és puha törlőruha közt letörölt pilulák összsúlyát, valamint a minta és ellenminta súlyát. Az összsúlyból kiszámított egy pilula átlagsúlyától az egyes pilulák súlya csak az ugyanilyen súlyhatár közé eső tablettáknál megengedett mértékben térhet el. A pilulák szokásos készítésmódja ugyanis viszonylag igen pontos elosztást biztosít. (Lásd „Magisztrális gyógyszerkészítmények minősítése" O. Gy. I., Budapest 1968.)

A tabletták szétesési vizsgálatához hasonló módon kell a pilulák szétesését is vizsgálni.

A pilula-massza egyenletességének ellenőrzése céljából, éles késsel (borotvapengével) néhány pilulát kettévágunk. A metszési felület egynemű és egyszínű legyen.

A pilulák hatóanyag-tartalmát is a tablettákéhoz hasonló módon határozzuk meg. Az üzemi méretben készült pilulák hatóanyag-tartalma szintén ±5%-ra térhet el a számítottól. Az orvosi rendelvényre magisztrálisan készített pilulák hatóanyag-tartalmának a számítottól való megengedhető eltérését a bemért hatóanyag mennyisége, a felhasznált segédanyagok tulajdonságai és a készítés módja együttesen szabják meg.

A gyógyszertárban készített kúpok és golyók ellenőrzését szintén már a mintavételezéssel egyidejűleg kezdjük meg. Mindenekelőtt megnézzük, hogy az egyes adagok egyformák, kellő szilárdságúak és egyneműek-e. (Néhány darabot hosszában átmetszünk.) Ne legyenek avas szagúak.

A csomagoló burkolat nélküli, illetőleg a konspergáló anyagtól megtisztított kúpokból az átlagsúly meghatározásához nagyobb mennyiséget lemérünk, majd egyenként ellenőrizzük az egyes adagok eltérését a számítottól. Az átlagsúlytól való eltérés ne legyen több ±10%-nál, üzemi méretben készülteknél ±5%-nál. A hatóanyag-tartalom megengedhető eltérését a hatóanyag mennyisége, az alkotórészek tulajdonságai és a készítés módja együttesen szabják meg. (Lásd még „Magisztrális gyógyszerkészítmények minősítése" O. Gy. I., Budapest 1968.) Az üzemi méretben készült kúpok és hüvelygolyók hatóanyag-tartalma legfeljebb ±5%-kal térhet el az átlagostól.

A végbélkúpok és hüvelygolyók ellenőrzésekor arra is legyünk figyelemmel, hogy a burkolóanyagként használt fémfóliát a kúp valamelyik hatóanyaga nem támadta-e meg. Egy ilyen jellegű megfigyelésről az alábbiakat ismertetjük.

Alumíniumfóliába csomagolt, amidazofént és o-oxi-kinolin-szulfonsavat tartalmazó öntéses technológiával készült végbélkúpok esetében, egyes sorozatoknál a kúpok felületén narancssárga elszíneződés látszott, míg más sorozatok teljesen változatlanok voltak. A színesedő kúpok jobban tapadtak az alumíniumfóliához, és a zsíroldószerrel megtisztított fólián kisebb-nagyobb korróziós „kráterek" képződtek. A kétféleképpen viselkedő készítmény hatóanyagai kémiai szempontból (tisztaság, tartalmi) teljesen azonosnak bizonyultak. Ugyancsak azonos összetételűnek bizonyultak a kétféle sorozat alumíniumfóliái is. Felületaktív tulajdonság tekintetében azonban a kétféle készítmény hatóanyagai lényegesen különböztek egymástól. Az elszíneződést nem mutató készítmény hatóanyaga víztől, főként pedig olajtól sokkal könnyebben nedvesedett, mint az elszíneződötté. Mikroszkópos vizsgálatok azután teljes fényt derítettek az elszíneződés okára. A nem színeződő és felületaktívabb tulajdonságú hatóanyagot tartalmazó kúpok kereszt- és hosszmetszetben vizsgált felületei (36-szoros nagyításban) lényegesen eltérő képet mutattak. A nem színeződő kúpokat kívülről, a metszetben is jól látható kb. 0,2 mm-es, közel egyenletes vastag kakaóvaj „kéreg" vette körül. A kéregbe csak néhány helyen nyomultak bele a hatóanyagszemcsék, de ezeket is elég vastag kakaóvaj réteg vonta be. Az elszíneződő kupokból készült metszeteken az összefüggő kéreg helyett csak szakadozott, egyenlőtlen vastagságú, többnyire az alumínium felé eső részen „C" alakú nyitott kéreg volt látható. A szemcsés részek szabadon álltak, s ezeken a helyeken indult meg a korrózió is az alumíniumon.

A tapasztaltakból látható, hogy a kúpok készítésekor a tiszta és megfelelő minőségű hatóanyagok és alapanyagok mellett, figyelemmel kell lenni a hatóanyag felületaktív (oleofil vagy oleofob) tulajdonságaira is. E különös eset egyben ismét bizonyítja, hogy a gyógyszerek minőségi ellenőrzésénél a vizsgálónak mennyire körültekintőnek kell lennie.

## KENŐCSÖK ÉS TAPASZOK

A kenőcsök és paszták ellenőrzésekor először makroszkóposan, illetőleg kézinagyítóval vizsgáljuk a készítményt. A kenőcsök teljesen egyneműek legyenek. A vékony rétegben felkent kenőcsben összetapadt részecskék, folyadékcseppek vagy göbök szabad szemmel, sőt négyszeres nagyítású kézinagyítóval se legyenek láthatók. Ne legyen a kenőcs avas szagú.

Az ellenőrzés, főleg magisztrális készítmények esetében, arra is ki kell terjedjen, hogy a kiadott kenőcs összsúlya mennyiben tér el a rendelt mennyiségtől. Az eltérés 50 g-nál kisebb kenőcsmennyiség esetében ±5—6%, nagyobb mennyiségeknél ±3—5%. (Lásd „Magisztrális gyógyszerkészítmények minősítése" O. Gy. I., Budapest 1968.)

A gyógyszertárban magisztrálisan készített kenőcsök hatóanyag-tartalmának megengedhető eltérését — hasonlóképpen más gyógyszerformákhoz — a lemért anyagok tulajdonságai, mennyisége és a készítés módja szabják meg. Üzemi méretben előállított kenőcsök esetében természetesen a követelmény szigorúbb kell legyen, ezért ezeknek hatóanyag-tartalma a jelzettől mindössze ±5%-kal térhet el.

A *szemészeti kenőcsök* (Oculenta) ellenőrzésére is az előbbiek az irányadók, de ezek homogenitására és a kellő diszperzitásra különleges gonddal kell ügyelnünk.

Ugyancsak a már leírt irányelvek szerint vizsgáljuk a *tapaszokat* is. Homogenitásukról könnyen tájékozódhatunk, ha metszési felületüket vizsgáljuk meg, mely teljesen egynemű kell legyen.

A kenőcsök ellenőrzésénél, más gyógyszerformákhoz hasonlóan, a vizsgálatokat a *tartályokra*, különösen a *fémtubusokra* is ki kell terjeszteni. Ezek vizsgálatával külön fejezetben foglalkozunk. (55. old.).

## KAUCSUKTAPASZOK

A kaucsuktapaszok (Collemplastra) közül manapság főként a kötszerek rögzítésére szolgáló Collemplastrum adhaesivumot, vagyis a közönséges ragtapaszt használják. Emellett a higanyos, gyakrabban pedig a szalicilos ragtapasz is keresett készítmény. Ezeket nálunk már kizárólag üzemi méretben állítják elő. Orsóra göngyölítve vagy kisebb darabokra felvágva kerülnek forgalomba. Utóbbi esetben a tapaszréteget rendszerint keményített mullszövet fedi. A tapaszréteg nem vulkanizált, természetes vagy azzal egyenértékű mesterséges kaucsukon kívül segédanyagként gyantát, viaszt, gyapjúzsírt stb. tartalmaz. A tapasz hatóanyaga a tapaszalapanyaghoz kevert cink-oxid, higany vagy szalicilsav, esetleg ólom-só, melynek mennyiségét a felkent tapaszanyag mennyiségére vonatkoztatott százalékban kell megadni, s ezt a tapasz csomagolásán jelezni kell.

A kaucsuktapaszok vizsgálata részben a szövetanyag minőségére, főként pedig a szövetanyagra felvitt tapaszrétegre terjed ki. A vizsgálatot ezeknél is makroszkópos ellenőrzéssel, majd a legfontosabb méretek megállapításával kezdjük.

A szövetanyag többnyire fehér vagy színes, nem keményített, sűrű sima gyapotból vagy puha műrostból készült.

A tapasz méreteit (hosszúság és szélesség) a csomagoláson is fel kell tüntetni. A simán felfektetett tapasz legfeljebb 2%-kal lehet rövidebb a feltüntetett hosszméretnél. A tapasz teljes hossza mentén öt helyen arányos távolságban mért szélességek középértéke legfeljebb 1,5 mm-rel lehet kisebb a feltüntetett szélességméretnél.

*Szövetvizsgálat.* A kiterített kaucsuktapaszból ismert felületű (25, 50, 100 stb. $cm^2$) sablon segítségével azonos nagyságú darabot vágunk ki anélkül, hogy a tapaszréteget esetleg fedő, keményített mullszövetet eltávolítottuk volna. A kivágott darab súlyát mg eltéréssel megállapítjuk, s a tapaszt tágasabb (250 ml-es) rázótölcsérben 10 ml-es kloroform, esetleg petroléter részletekkel rázogatva kivonjuk. A kirázást annyiszor ismételjük, míg az oldószer kis részletét szárazra párologtatva, maradékot már nem hagy hátra. A szárítószelencében 105°-on megszárított szövetdarab és a keményített mullszövet együttes súlyát, majd a szövetdarab súlyát külön, mg-nyi eltéréssel megmérjük. A készítmény minősítéséhez a fenti mérések adataiból kiszámítjuk a 100 $cm^2$ területű szövetdarabra felkent tapasz súlyát, valamint a keményített mullszövettel lefedett, felkent tapasz 1 g-jára eső tapaszanyag mennyiségét. Utóbbi kiszámításához az adott területű ragtapaszra felkent tapaszanyag súlyát osztjuk a ragtapasz összsúlyával.

A kifeszített szövet 1 $cm^2$-ére eső lánc- és vetülékfonalainak számát, e célra szolgáló kézinagyító segítségével megszámoljuk. A szövet 1 $cm^2$-ében legalább 25 lánc- és 25 vetülékfonalnak kell lennie.

*A tapaszréteg vizsgálata.* A tapaszréteg egynemű, egyenletes vastagságú legyen, és a szövethez erősen kell tapadnia. Ne legyen kenőcsszerű, és „szálakat ne húzzon." A tapaszrétegben szemcsék ötszörös nagyítással se legyenek láthatók. Előzetesen szappannal lemosott száraz szőrtelen bőrre (a tenyér belső felületére) melegítés nélkül is erősen és tartósan tapadjon, de arról — alkalmas oldószerrel — könnyen eltávolítható legyen. A szövetre felkent tapaszréteg az orsóra göngyölített kaucsuktapasz lefejtésekor ne váljék le, és ne ragadjon a szövet másik oldalára. A tapaszréteg vastagsága általában 0,1—0,3 mm. 100 $cm^2$ szövetre felkent tapaszanyag mennyisége általában 1,2—2, illetve 4,5 g (higanyos tapasz). A ragtapaszok cink-, ólom-, higany-, illetve szalicilsavtartamának meghatározását a megfelelő fejezetben tárgyaljuk.

A kaucsuktapaszok minősítésére, jellemzésére szintén alkalmas adat a *savszám.* A tapasz savszáma az 1 g (hatóanyag nélküli) tapasz-alapanyagban levő szabad zsírsavak semlegesítésére szükséges kálium-hidroxidnak mg-ban megadott mennyisége. Értéke a tapasz készítéséhez felhasznált gyanta (többnyire Colophonium) mennyiségétől függően elég magas is lehet. A kevés gyantát tartalmazóké általában 4—6 között mozog. A sok gyantát tartalmazóké a 40-et is elérheti. (Lásd. Ph. Hg. VI. I. 239. old.)

A *savszám* meghatározásához a ragtapaszból, illetve a keményített mullszövettel fedett ragtapaszból kb. 1 g-nyi mennyiséget mérünk le mg „pontossággal". A mintát lombikban 5 ml kloroformmal, vízfürdőn, a tapaszréteg leoldódásáig melegítjük, majd 25 ml, fenolftalein mellett lesemlegesített 90%-os etanollal elegyítjük, és 10—12 csepp 1%-os fenolftalein indikátoroldatot használva jelzőként, 0,1 n nátronlúggal megtitráljuk. A lúg esetleges faktorával korrigált térfogatot KOH-ra számítjuk át (1,00 ml 0,1 n NaOH 5,61 mg KOH-nak felel meg), mely elosztva a lemért mintán levő felkent tapasz mennyiségével (vagyis a bemért minta súlya szorozva az 1 g mintán levő felkent tapasz súlyával) adja a *savszámot*. (A higanyt, ólmot, cinket, illetve szalicilsavat tartalmazó kaucsuktapaszok tartalmi meghatározását a megfelelő fejezetekben írjuk le.)

## TEAKEVERÉKEK

A teakeverékek vizsgálata, mivel nagyobbrészt növényi eredetű anyagokból állnak, s csak néhány esetben tartalmaznak még különféle sókat is, a farmakognózia körébe tartozik. E fejezetben csak olyan mértékig foglalkozunk e kérdéssel, amennyire az általános gyógyszerellenőrzés szempontjából szükséges.

A készítmények vizsgálata során mindenekelőtt a gondosan összekevert teakeverék 50 g-jából a port kb. 0,32 mm fonalközű szitán leszitáljuk, és kézimérlegen lemérjük. A szitán maradt drogkeveréket vékony rétegben kiterítjük, s az alkotórészeket a keverékből — szükség esetén kézinagyító segítségével — kiválogatjuk és kézimérlegen lemérjük.

Tekintettel arra, hogy az egyes alkotórészek szétválogatása igen nehézkes, valamint a teakeverékek homogenitása, érthető okokból, meg sem közelíti más gyógyszeres keverékekét, így a teakeverék megadott összetételétől való százalékos eltérések is nagyobbak lehetnek. Pl. a 10%-ban szereplő alkotórész esetében az eltérés ±40% is lehet. 10—25% alkotórésztartalom esetében ±20%; 26—50% alkotórész-tartalom esetében ±10% lehet.

A leszitált por mennyisége a drogkeverék összsúlyának 5%-át teheti ki. A por alakú gyógyszert is tartalmazó teakeverékről leszitált por súlyából a por alakú gyógyszer számított súlyát természetesen le kell vonni.

## IRODALOM

1. Schulek E.: Gyógyszerészeti chemiai vizsgáló módszerek, „A Magyar Gyógyszerkönyv IV. kiadásának ismertetése". Magy. Gyógysz. Tud. Társ. kiadása, Budapest 1934, 85—115. o. — 2. Schulek E.: Néhány szó a gyógyszervizsgálatról. Magy. Gyógysz. Tud. Társ. Ért. (Acta Pharm. Hung.) **6,** 131 (1930). — 3. Schulek, E.: Zur Frage der Arzneimittelkontrolle. Pharm. Zentralhalle **71,** 465 (1930). — 4. Zboray B.: Adatok a hivatalos tinctúrák alkoholtartalmához. Magy. Gyógysz. Tud. Társ. Ért. (Acta Pharm. Hung.) **18,** 454 (1942). — 5. Barcza L.—Schulek E.: Germicidkúpok elszíneződésének vizsgálata. Acta Pharm. Hung. **32,** 49 (1962). — 6. Schulek E.—Rózsa P.: A felkent tapaszok (collemplastrumok) chemiai vizsgálata. Gyógysz. Évkönyve, 1939. — 7. Schulek, E.—Rózsa, P.: Chemische Untersuchung von Collemplastris (Heftpflastern). Pharm. Zentralhalle **80,** 289 (1939).

# NÉHÁNY VIZSGÁLAT EGYES GYÓGYSZERFORMÁK TARTÓSSÁGÁT BEFOLYÁSOLÓ TÉNYEZŐKRE

## VIZSGÁLATOK GYÓGYSZERES TARTÁLYOK ÉS CSOMAGOLÓ ANYAGOK ELLENŐRZÉSÉHEZ

### AMPULLÁK ÉS INFÚZIÓS PALACKOK VIZSGÁLATA

Az ampullák, injekciós oldatok letöltéséhez használt gyógyszeres üvegek, infúziós palackok minőségének ellenőrzésére régóta általánosan használt módszer az üvegekből kioldódó alkáli mennyiségének mérése. E vizsgálatok során az üvegek ellenállóképességét az ampullák, palackok, egyes esetekben a megfelelő méretre porított ampullaüveg forró desztillált vizes vagy forró híg sósavas kezelésével vizsgálják. Az ily módon kioldható alkáli mennyiségének félkvantitatív becslésére, esetleg meghatározására ma is az irodalomból jól ismert módszerek valamelyike (vizsgálat indikátorokkal, narkotinoldattal, alkalimetriás mérés, maratási próba stb., melyekre itt részletesen nem térünk ki) szerepel a gyógyszerkönyvek, szabványok ilyen irányú vizsgálatai között. Ezekkel a vizsgálatokkal elég jól jellemezhetők az egyes üvegfajták. A megszabott határértékek egyben elegendő biztosítékot is nyújtanak ahhoz, hogy a követelményeknek megfelelő ampullákban, palackokban letöltött alkáliérzékeny oldatok bomlás nélkül eltarthatók, és az oldatok $p_H$-ja sem emelkedik állás közben az optimális értékek fölé (Ph. Hg. VI. I. 182. old.).

Hosszú ideig elegendőnek bizonyult az ampullákat kizárólag az alkálileadó képesség alapján minősíteni, mivel a kioldódó alkáli főleg az injekcióknak eleinte legnagyobb részét képező alkaloidsó-oldatok (morfium inj., atropin inj., szkopolamin inj.) stabilitását befolyásolta. Az újabb és újabb injekciós készítmények megjelenésével — melyek kémiai szempontból a legváltozatosabb tulajdonságú vegyületek közé tartoznak —, nem utolsó sorban pedig az üvegek összetételének, gyártási folyamatainak megváltozásával az üvegek ellenállóképessége is megváltozott. Így az injekciók tárolása során tapasztalni lehetett, hogy egyes oldatok hatására az üveg anyagából nehézfémnyomok is oldódnak ki. (Az üvegek nehézfémionleadó képességére az EDTE mérőoldatok tárolása közben tapasztalt titercsökkenés már korábban felhívta a figyelmet.)

Az üvegből kioldódó fémnyomok sok esetben csökkentik az injekciós oldatok stabilitását. Egyes esetekben, különösen ha az ampullázás nem indifferens gázatmoszférában történt, az oldat, s a légtérben jelenlevő levegő oxigénje közti igen lassú reakciót a nehézfémnyomok katalizálják, felgyorsítják. Nem ritka jelenség a csapadékképződés sem. Ilyen fordulhat elő, ha bórsavban szegény üvegeket használtak. Az ilyen bórszegény üvegek a tapasztalat szerint igen magas cinktartalommal rendelkeznek. Ellenállóképességük igen csekély, különösen cinkkel stabilis komplexeket képező organikus készítményekkel szemben. A kioldódott cink miatt többnyire

(pl. p-amino-szalicilsavas infúziók) intenzív csapadékképződés jelentkezik, s emiatt az oldat már nem alkalmas befecskendezésre. Az összehasonlító kísérletek során egyrészt bórsavban szegény és magas cinktartalmú, másrészt bórsavat tartalmazó üvegekbe betöltött p-amino-szalicilsav infúziós oldatokat, aszkorbinsav-, $B_1$-vitamin-, Hydrocodin-, illetve papaverin-injekciókat vizsgáltak. A bórtartalmú üvegekbe töltött infúziókban mindössze 0,03—0,13 μg/ml értékeket ért el a Zn mennyisége, ezek közül is legmagasabb értéket a p-amino-szalicilsav infúziós oldat. A bórszegény és viszonylag magas cinktartalmú üvegekben tartott oldatok cink-szennyezése egy nagyságrenddel nagyobb értéket (0,32—1,30 μg/ml Zn) ért el.

## AZ AMPULLAÜVEGBŐL KIOLDÓDÓ CINK MEGHATÁROZÁSA

A cink kioldódásának mértékét az oldatok (illetve a csapadék) cinktartalmának mérésével lehet követni. A nedves roncsolással előkészített minták cinktartalmának meghatározására a ditizonos extrakció, illetve, azt követő színre-titrálás alkalmas.

A meghatározáshoz a mikromennyiségű cink mérésénél közölt eljárást használjuk némi módosítással.

*Kémszerek:* Ditizonoldat (112. old.), mely ml-enként 0,5 μg cinkkel egyenértékű; 10% nátrium-acetátot és 5% nátrium-tioszulfátot tartalmazó oldat (szén-tetrakloridos ditizonoldattal tisztítva); desztillált tömény kénsav; 20%-os desztillált ammóniaoldat; 30%-os hidrogén-peroxid; frissen készült cink-szulfát mérőoldat (az oldat ml-enként 0,5 μg cinket tartalmaz).

A cinkkel szennyezett injekcióoldat 10,00 ml-es mennyiségét apró részletekben cinkmentes üvegből készült és már többször használt 25 ml-es Kjeldahl-lombikban levő 1 ml tömény kénsavhoz csurgatjuk. Szükség esetén kevés hidrogén-peroxiddal elroncsoljuk. A lehűlt tömény kénsavas oldatot 25 ml-es mérőlombikba öblítjük, s jelig töltjük. A cinktartalomtól függően az oldat 1,00—10,00 ml-es részletét 25 ml-es mérőlombikban — lakmusz szeletkét használva jelzőként — semlegesítjük, 2 ml acetát-tioszulfát-oldattal és annyi 10%-os kénsavval elegyítjük, hogy az oldat kémhatása $p_H = 5—6$ legyen. Az oldathoz 2,00—10,00 ml ditizonoldatot csurgatunk a várható cinktartalom arányában, majd 5—10 percen át alaposan rázzuk. A ditizonoldat mennyiségét úgy kell megválasztani, hogy a ditizonoldat fölöslegben legyen. Az „üres" kísérletben hasonlóan járunk el azzal az eltéréssel, hogy a vizsgálandó oldattal egyező térfogatú kétszer desztillált vizet mérünk be. Ezt az oldatot cink-szulfát mérőoldattal addig titráljuk, míg a szén-tetrakloridos ditizonoldat színe a vizsgálandó anyagot tartalmazó oldat szén-tetrakloridos fázisának színével megegyezik. Titráláskor a cinkoldatot kis részletekben adagoljuk, és erősen összerázzuk az oldatot. Az összehasonlításkor a szén-tetrakloridos fázis színét a legjobban a megfordított mérőlombik nyaki részében lehet észlelni. Célszerű az üres kísérlet céljára még a roncsolást is teljesen azonos mennyiségű kémszerekkel elvégezni.

## AZ AMPULLAÜVEGEK FÉMLEADÓ KÉPESSÉGÉNEK MEGHATÁROZÁSA

A cinknek viszonylag nagy mennyiségű kioldódása és az ebből eredő zavarok szükségessé tették, hogy az ampullák ellenállóképességének jellemzésére az alkálileadás mellett a fémleadó képességet is valamilyen módon megállapítsuk. A fémek kioldódása természetesen függeni fog a $p_H$-viszonyoktól. A 0,01 n perklórsavval, illetőleg 0,01 n kálium-hidroxid-oldattal, valamint desztillált vízzel kezelt különböző összetételű üvegekből változó, de minden esetben határozott fémkioldódást lehet észlelni. Így a $p_H$ = 2-es oldattal kezelt üvegekből kevés alumínium, valamint a bórszegény üvegekből kétértékű nehézfémek; a $p_H$ = 6-os oldattal kezeltek közül pedig csak a bórszegény üvegekből oldódik ki kevés kétértékű nehézfém. A $p_H$ = 12-es oldattal kezelteknél a zöld színű folyadéküvegekből vas, valamennyi vizsgált üvegfajtából alumínium, a bórszegény üvegekből már mérhető mennyiségű kétértékű nehézfém és minden üvegfajtából földalkálifémek oldódnak ki.

Az üvegeknek oldatokkal szemben mutatott ellenállóképessége természetesen nemcsak az oldatok $p_H$-jától fog függeni, hanem az oldatok összetételétől is. Nyilvánvaló, hogy olyan vegyületek, melyek szívesen képeznek egyes fémekkel komplexeket, nagy korróziós hatással lesznek az üvegre. Az üvegek fémleadó képessége tehát, mivel az a $p_H$-tól, az oldat összetételétől, de még az üvegeknek közelebbről nem is ismert szerkezetétől is függ, számszerű értékekkel mai ismereteink alapján nem jellemezhető.

Igen jó tájékoztatást kapunk, illetőleg az egyes üvegfajtákat egymás között igen jól lehet összehasonlítani, ha a rezisztenciát magas $p_H$-értéknél erős komplexképzővel szemben vizsgáljuk. E célra a lúgos EDTE-oldat megfelelő.

A vizsgálatot a *gyógyszerüvegek* esetében az alábbiak szerint végezzük. A meghatározáshoz valamennyi oldatot analitikai tisztaságú anyagokból, jó minőségű üvegedényekben kétszer desztillált vízzel kell elkészíteni, ezenkívül desztillált 20 %-os sósavat és frissen desztillált tömény ammónium-hidroxid-oldatot használunk.

A jól kitisztított gyógyszerüvegbe, a kisebb űrtartalmúaknál a szükséges számú üvegekbe 50,00 ml 0,001 m EDTE-oldatot mérünk. (Az EDTE-oldat 0,01 m kálium-karbonátra nézve.) Kis üvegpohárral lefedve, forró vízfürdőbe helyezzük. Fél óra múlva a kihűlt és gondosan összekevert folyadék 10,00—10,00 ml-es részleteit vizsgáljuk. Egyik 10,00 ml-es részletbe 0,3 ml n perklórsavat, 1 ml 20 %-os hexametilén-tetramin-oldatot és 0,5 ml 0,02 %-os vizes metiltimolkék indikátor oldatot elegyítünk, majd 0,001 m cink-szulfát mérőoldattal a sárga oldatot ibolyáskék színig titráljuk. A másik 10,00 ml-es részlethez 0,3 ml 20 %-os sósavat, 0,5 ml ammóniaoldatot és 0,5 ml 0,02 %-os vizes eriokromfekete-T indikátoroldatot elegyítünk, és a zöldeskék színű oldatot az ibolyáspiros szín eléréséig titráljuk. Végül üres kísérletben mindkét mérést megismételjük. [Sok vas(III) esetében a zavarás elkerülése végett egy kevés aszkorbinsavat szórunk a lúgosítás előtt az oldatba.]

Az ismertetett módszerrel az első mérésnél, vagyis $p_H$ = kb. 5—6 értéknél a lekötött EDTE-oldat az összes „nehézfémet" jelenti. A második mérés esetében, $p_H$ = 9-nél a lekötött EDTE-oldat az „összes nehézfém"- és „összes földalkálifém"-tartalmat jelzi.

Amennyiben a fémkioldódás után az egyes oldatrészleteket $p_H$ = = 1—2 tartományban 0,001 m bizmut mérőoldattal mérjük vissza, továbbá a $p_H$ = 5—6 és $p_H$ = 9 tartományokon kívül $p_H$ = 12 fölött is végzünk méréseket, valamint egyes méréseket fluorid, illetve cianid segédkomplexképzők jelenlétében is folytatjuk, úgy kellő gyakorlattal a legtöbb üvegminta esetében az egyes nehézfémek és a földalkálifémek szelektíve is mérhetők. [E mérések részleteit illetően az eredeti cikkre utalunk. Acta Pharm. Hung. **30**, 241 (1960).]

*Ampullák* esetében kétféle módon járhatunk el, éspedig vagy a szükséges mennyiségű ampullát töltjük meg a lúgos EDTE-oldattal, vagy a megfelelő méretre aprított üvegdarát vizsgáljuk. A két módszer természetesen nem vezet azonos eredményekhez, mert az üvegdara esetében a felület is nagyobb, és a friss törési felület rezisztenciája sem azonos az ép felületével. Tekintettel arra, hogy a módszer nem a fémkioldódás abszolút értékének meghatározására szolgál, hanem az egyes üvegfajták összehasonlítására, ezért 5 ml-esnél nagyobb ampullák vizsgálata esetén elegendő számú ép ampullát is megtölthetünk lúgos EDTE-oldattal. A kisebbeknél azonban sokkal célszerűbb, ha a megfelelően aprított és a III. rostán (Ph. Hg. VI.) átrostált üvegdarát használjuk, melyről a IV. szitán (Ph. Hg. VI.) az üvegport leszitáljuk, majd gondos öblítés után pormentes helyen megszárítjuk. Ebből a darából 5,00 g mennyiséget kvarclombikban 50,00 ml EDTE-oldattal (időközönként rázogatva) kezeljük a már elmondottak szerint, s a továbbiakban is az előzők szerint járunk el.

## INFÚZIÓS PALACKOKBÓL KIOLDÓDÓ KIS MENNYISÉGŰ SZILÍCIUM MEGHATÁROZÁSA[1]

Vérkonzerv készítmények előállítása során tapasztalták, hogy egyes üvegfajtákban a vér tartósítására szolgáló glükóz- és citráttartalmú tömény vizes oldatok (az ún. konzerváló oldatok) főleg a sterilezés hatására megzavarosodnak, igen gyakran szemcsés csapadék is képződik bennük. A megzavarosodott infúziós oldatok, a szemcsés csapadékok vizsgálatából kitűnt, hogy a tömény glükóz-citrát-oldatok egyes üvegfajtákból viszonylag nagyobb mennyiségű szilikátot képesek kioldani. A vérkonzerv készítmények stabilitása szempontjából tehát az üvegek alkáli- és nehézfém-leadó képességén kívül szükség lehet a szilikát-kioldhatóság meghatározására is.

Az üvegekből kioldódó mikromennyiségű szilícium pontos meghatározására a sziliko-molibdénsav redukcióján alapuló, az irodalomból is ismeretes fotometriás eljárást használjuk alapos módosítással.

A meghatározáshoz az organikus anyagokat is tartalmazó mintákat kálium-hidroxidos hamvasztással készítjük elő. Ezt követően a gondosan beállított savkoncentrációjú szilikátoldatból az ammónium-molibdáttól

képződött sziliko-molibdénsavat izo-butanolos extrakcióval elkülönítjük, és az izo-butanolos oldatban izolált sziliko-molibdénsav már bomlás nélkül redukálható aszkorbinsavval. A kék színű redukciós termék 1—5 órán át színállandó, s így 0,1—1,5 μg Si/ml, 810 nm hullámhosszon pontosan mérhető.

A meghatározáshoz az alábbi különleges tisztaságú reagensek szükségesek. Analitikai tisztaságú *szilárd kálium-hidroxid*, mely legfeljebb 0,01% szilíciumot tartalmazhat. Analitikai tisztaságú kálium-hidroxidból kétszer desztillált vízzel készült *10%-os kálium-hidroxid-oldat*, mely csak polietilén palackban tartható el. Az oldat szilíciumtartalmát esetenként ellenőrizni kell.

*Szilícium törzsoldat*, kalibrációs mérésekhez: 0,0535 g analitikai tisztaságú kiizzított szilícium-dioxidot ($SiO_2$) 0,5 g kálium-hidroxiddal nikkel tégelyben megömlesztünk. Lehűlés után az olvadékot kétszer desztillált vízzel 250 ml-es mérőlombikba oldjuk, melybe előzőleg már kb. 100 ml kétszer desztillált vizet öntöttünk. A jelig kiegészített törzsoldatot összerázás után azonnal polietilén edénybe töltjük át. Az oldat ml-enként 100,00 μg szilíciumot (Si-t) tartalmaz. E törzsoldat szükség esetén üveg mérőlombikokban hígítható, de mindig ügyeljünk arra, hogy csak a lehető legrövidebb ideig tartsuk üvegedényben.

A vizsgálati anyag bemérésre kerülő mennyiségét úgy választjuk meg, hogy a spektrofotometriás kiértékelésre kerülő színes oldat szilíciumtartalma 0,1—1,5 μg/ml mennyiségek közé essen.

A bemért mennyiséget nikkel tégelyben szükség esetén szárazra párologtatjuk, majd a maradékot óvatosan elhamvasztjuk. A maradékot 0,5 ml 10%-os kálium-hidroxid-oldattal felvesszük, újból szárazra párologtatjuk, s a maradékot óvatosan megömlesztjük. Kihűlés után az olvadékot összesen 5 ml vízzel oldjuk, és 25 ml-es rázótölcsérbe mossuk át. Kis lakmusz szeletkét használva jelzőként, a lúgos oldatot néhány csepp sósavval semlegesítjük, majd 1,0 ml 10%-os ammónium-molibdát-oldattal összerázva, még 0,5 ml 20%-os desztillált sósavval savanyítjuk meg. Az elegyet 9,0 ml izo-butanollal két percen át erélyesen rázzuk, majd a fázisok szétválása után a vizes fázist leengedjük. Az izo-butanolos fázist kétszer 1,0 ml n kénsavval $^1/_2$—$^1/_2$ perces rázogatással kimossuk. Az izo-butanolos fázisban maradt heteropolisavat (sziliko-molibdénsav) n kénsavval készült 1,0 ml 2%-os aszkorbinsav-oldattal redukáljuk, a rázótölcsér tartalmát 5 percen át intenzíven rázva. A fázisok szétválása után a vizes fázist elkülönítve az izo-butanolos oldatot 10 ml-es mérőlombikba öntjük, a rázótölcsért pár csepp izo-butanollal átöblítve a lombikot jelig töltjük. A kék színű oldat extinkcióját 1 órai várakozás után spektrofotometriásan 810 nm hullámhosszon (1 cm-es küvetta) izo-butanolt használva összehasonlítóként megmérjük.

A reagensek szilícium-szennyezésének kizárása céljából a leírtakkal teljesen azonos módon üres kísérletet végzünk, s a mért extinkciót korrekcióba vesszük.

Az eredményeket a szilícium törzsoldat segítségével felvett kalibrációs görbéből értékeljük ki. A 10-, illetőleg 100-szorosra hígított alapoldatból olyan részleteket mérünk be, hogy a mérésre kerülő színes izo-butanolos oldat szilíciumkoncentrációja 0,1—1,5 μg/ml legyen. Az

5 ml-re kiegészített oldatrészletekkel pontosan úgy végezzük a meghatározást, mint az ismeretlen anyaggal.

A vérkonzerváló oldatokkal végzett kísérletek adatai szerint a jó minőségű üvegből készült infúziós palackokban tárolt glükóz-citrát-citromsav-oldatok szilíciumtartalma kb. 50 μg/100 ml oldat, míg a csapadékossá vált oldatok szilíciumtartalma ennek háromszorosa.

## AMPULLAÜVEGEK ÖSSZETÉTELÉNEK VIZSGÁLATA

Az ampullák, infúziós palackok, különböző gyógyszerüvegek összetételének meghatározása tulajdonképpen ipari analitikai feladat, s így csak tágabb értelemben tartozik a gyógyszervizsgálathoz. Az üvegek minősége a gyógyszerek stabilitásában azonban igen fontos szerepet játszik, s ezért az említett üvegekkel szemben támasztott szigorúbb követelmények néha mégis szükségessé tehetik azok részletes analízisét.

Az *üvegek összetételének tájékoztató vizsgálatát* a legcélszerűbb emissziós színképelemzéssel végezni. E célra az üvegmintából vagy vékony kis pálcikákat húzunk ki, vagy pedig aprítjuk, granuláljuk és gondosan porítjuk a mintát. A pálcika alakú mintát közvetlenül, a porított mintát pedig kivájt spektrálszén elektródba helyezve, váltóáramú szaggatott ívgerjesztéssel vizsgáljuk, ellenelektródként spektrálszenet használunk.

Fő alkotóelemükön, a szilíciumon kívül az ampullaüvegek főként bórt és nátriumot tartalmaznak, az alumínium, kálium, kalcium, magnézium és bárium mellett. Ezeken kívül nyomelemként ólom, réz, néha cink található bennük, esetenként pedig titán, vas, antimon, nikkel, sőt arzén is előfordulhat.

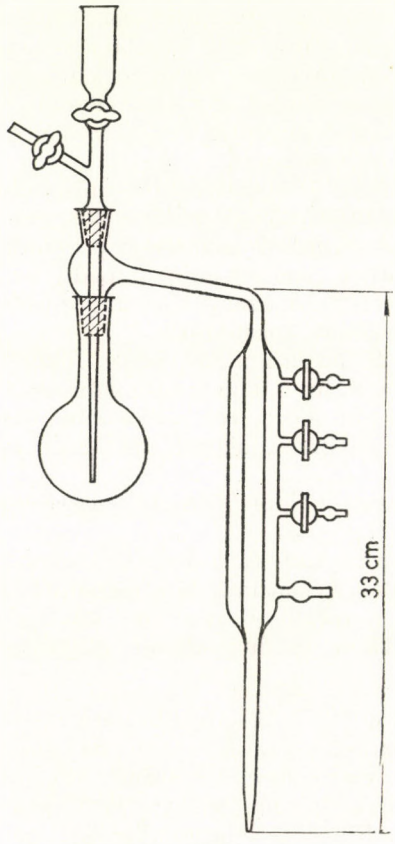
*Az alkálitartalom meghatározásához* oxálsav és fluor-hidrogén elegyével tárjuk fel az üveget.

A feltárás után az üveg alkálitartalma nátrium- és kálium-karbonátként marad vissza, melyből híg sósavas oldatot készítünk. E törzsoldatból lángfotometriás méréssel határozzuk meg a nátrium-, illetőleg káliumtartalmat. Kalibráló oldatként tehát ez esetben nátrium-klorid-, illetőleg kálium-klorid-oldatokat használunk.

A meghatározáshoz az üvegmintából kb. 0,10 g-ot finomra porítunk, s platina tálban pár csepp vízzel és 0,50 g alkálimentes oxálsavval elkeverjük. Jól húzó vegyifülkében vízfürdőre helyezzük, s 3 ml desztillált fluor-hidrogénnel a szilíciumot három ízben elfüstöljük. Ezután a még visszamaradt oxálsav fölöslegét homokfürdőn kb. 3—400°-on hevítve elűzzük. A maradékot 0,5—1 ml részletekben vett, összesen 2 ml forró desztillált 20%-os sósavval és 10—15 ml forró víz részletekkel 100 ml-es mérőlombikba mossuk. E törzsoldatból alkálitartalomra nézve $5 \cdot 10^{-3}$—$10^{-4}$ m/l töménységű oldatokat készítünk, s a kálium- és nátriumtartalmat lángfotometriásan mérjük. A kálium-klorid és nátrium-klorid kalibráló oldatokból $10^{-3}$—$10^{-5}$ m/l koncentrációhatárok közé eső hígítású sorozatokat készítünk, és nátrium esetében 589 nm-nél, kálium esetében 770 nm-nél mérjük az emisszió-értékeket.

*A bórtartalom meghatározása.* Az ampulla-, infúziós stb. üvegeknek az ellenállóképesség szempontjából igen fontos alapanyaga a bór. A bórszegény üvegek nem bizonyultak alkalmasnak injekciók, infúziók letöltéséhez, különösen, ha a bórt cinkkel helyettesítik. Utóbbi az üveg mechanikai tulajdonságait ugyan nem befolyásolja kedvezőtlenül, de a legtöbb gyógyszerrel szemben az ilyen üvegnek igen lecsökken a kémiai ellenállóképessége.

A gondosan porított mintát szódás feltárással készítjük elő, majd tömény cink-kloridos oldatból metanollal mint bórsav-metilésztert desztilláljuk ki a bórsavat. Az észter lúgos megbontása után a megfelelően semlegesített oldatban a bórsavat mannitbórsavként lúggal már megtitrálhatjuk. A bórsavmeghatározás elválasztási, meghatározási részletkérdéseit (lásd 145. old.) mellőzve, az alábbiakban az ampulla és általában az üvegek bórtartalmának kémiai eljárással történő meghatározását ismertetjük.



2. ábra. Desztilláló készülék

Az achát mozsárban igen gondosan elporított üvegmintából 2—8 cg-nyi mennyiséget 8—10 ml-es platina tégelybe mérünk, kb. hat-nyolcszoros mennyiségű nátrium-karbonáttal elkeverjük, s óvatos hevítéssel megömlesztjük, feltárjuk. A kihűlt olvadékot 50—100 ml desztillált vízzel a (2. ábrán látható) desztilláló készülék lombikjába öblítjük, s metilvörös jelenlétében sósavval semlegesítjük. A semleges oldatot 2 ml 2%-os sósavval és 5 ml 60 g/g %-os cink-klorid-oldattal elegyítjük. A készülék lombikjába 80—170° C mérésére alkalmas kis hőmérőt helyezünk, melynek higanyzsákját ezüst, vagy platina lemezből készült kis hengerrel borítottuk be. A készüléket — csiszolatait cink-klorid-oldattal tömítve — összeszereljük. Először a vizet desztilláljuk le, vagyis addig desztillálunk, míg a hőmérséklet 120°-ig emelkedik. Ekkor a készüléket hűlni hagyjuk, majd a csapos tölcséren át bejuttatott mintegy 30 ml metanollal megismételjük a desztillálást 110°-ig. Az átdesztilláló bórsavas metilésztert 5 ml 5%-os nátronlúgot tartalmazó 250 ml-es ezüst tálban fogjuk fel. A metanolos desztillációt még három ízben megismételjük. A kapott desztillátumot vízzel kétszeresére hígítva, vízfürdőn óvatosan szárazra pároltatjuk. A száraz maradékot 0,5—1 g durván elporított szilárd kálium-hidroxid-

dal megolvasztjuk. Az olvadékot kevés vízben oldjuk, esetleg kis vattapamaton át 100 ml-es titrálólombikba szűrjük. Az oldatot gyengén megsavanyítjuk (lakmuszpapiros szeletke mellett), s a szén-dioxid eltávolítása céljából, néhány percig élénk forrásban tartjuk (horzsakő). A lehűtött savas oldatra 5 ml desztillált pentánt rétegezünk, s 0,2 %-os etanolos α-naftoftalein indikátor jelenlétében (átcsapás $p_H = 7{,}6-8{,}2$) 0,01 n nátrium-hidroxidoldattal semlegesítjük. Amennyiben az oldat várható bórsavtartalma a 2,4 mg-ot meghaladja, úgy metilvörös indikátor mellett semlegesítünk. Ezután minden 10 ml térfogatra 1 g-ot számítva, az oldatot mannittal elegyítjük, és bórsavtartalmát fenolftalein mellett 0,01 n nátrium-hidroxid-oldattal megtitráljuk.

(Az alkáli-, illetőleg a bórsavtartalom meghatározására vonatkozó irodalmi utalások a 136., 147. oldalakon találhatók.)

## AMPULLÁK, INFÚZIÓS PALACKOK GÁZTERÉBEN LEVŐ OXIGÉN HATÁSA, INJEKCIÓS OLDATOK ELBOMLÁSÁRA

Az injekciós oldatok stabilitását nagymértékben csökkentheti az ampullák gázterében levő levegő, illetőleg annak oxigéntartalma. Számos készítmény ugyanis főleg a sterilezés folyamán a légtér oxigéntartalmától függően többé-kevésbé oxidálódik. Szerencsésebb esetekben az ilyen bomlást az oldatok elszíneződése is jelzi. A bomlást szinte kizárólag a légtér oxigéntartalma okozza, ha az egy gyártási sorozaton belüli készítmények eltérő mértékben színezettek, és a nagyobb légterű ampullákban levő oldatok az erősebben színeződöttek. Az elszíneződést az oldatok nehézfém-szennyezései gyorsíthatják.

Az injekciós készítményeknél nem szabad szem elől téveszteni, hogy a sterilezésnek, vagyis hőkezelésnek csak egyik következménye az oldatban levő csírák elpusztulása. Az ampullák légterének oxigéntartalma miatt a sterilezés magasabb hőmérsékletén és nyomásán az injekciós oldatban — annak összetételétől és $p_H$-jától függően — oxidációs folyamat is játszódhat le. Ezért a gyógyszeriparban az injekciókat és infúziókat már régóta közömbös gázatmoszférában (nitrogéngáz, egyes esetekben szén-dioxid) töltik le. Töményebb oldatok készítéséhez néha még különleges tisztaságú alapanyagokat is használnak, hogy az injekciókat bomlásmentesen tudják eltartani. Egyes készítmények stabilitását még az oldathoz adagolt — a szervezet szempontjából a felhasznált mennyiségben indifferens hatású — redukálószerrel, pl. nátrium-hidrogén-szulfittal is fokozzák. A nátrium-hidrogén-szulfittal stabilizált oldatokat feltétlenül nitrogéngázban kell letölteni, különben a levegő oxigénjének hatására a szulfit szulfáttá oxidálódik; emiatt az injekciós oldat $p_H$-ja sokszor nem kívánt mértékben csökken, vagyis sav termelődik. Ezt az alábbi egyenlet jól magyarázza:

$$S_2O_3^{2-} + O_2 + H_2O = 2\,SO_4^{2-} + 2\,H^+ .$$

Még nitrogénatmoszférában letöltött készítményeknél is előfordult, hogy a $p_H = 6$ hidrogénion-koncentrációjú oldat savassága állás közben $p_H = 2{,}8$-ra is növekedett. A hidrogén-szulfittal stabilizált oldatok letöltésénél nagy gondot kell fordítani a nitrogéngáz oxigénmentesítésére (az ipari nitrogén mindig tartalmaz egy kevés oxigént). A letöltésre kerülő oldatból pedig nitrogénnel tökéletesen ki kell „mosni" a levegőt, vagy az oldást is nitrogénatmoszférában kell végezni.

Az elmondottakból látható, hogy egyes injekciók stabilitási vizsgálatához nagy segítséget nyújthat a bomlási folyamatok felkutatásában az ampullák gázterének, valamint a stabilizáló anyag mennyiségének pontos meghatározása.

## STABILIZÁLÓKÉNT HASZNÁLT NÁTRIUM-HIDROGÉN-SZULFIT MEGHATÁROZÁSA INJEKCIÓKBAN

Az injekciós oldatokban oldott nátrium-hidrogén-szulfit mennyiségét a jódos oxidációval a legtöbb esetben közvetlenül az eredeti oldatból nem lehet meghatározni. Alkalmas desztilláló készülék segítségével azonban a savval felszabadított kénessav, illetve $SO_2$ könnyen elkülöníthető.

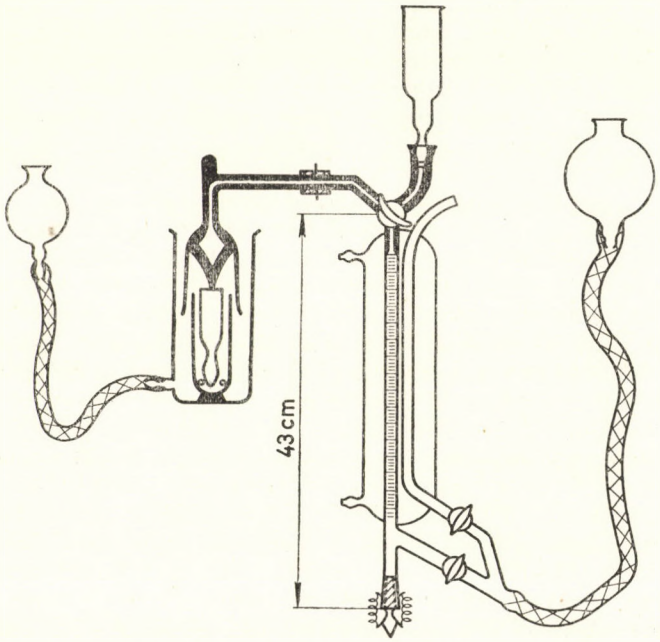
A vizsgálathoz a 2. ábra szerinti készüléket (50. old.) használjuk. A csapos tölcsér szárát kiforralt vízzel buborékmentesen töltjük meg. A desztilláló készülék 25 ml-es lombikjába a várható szulfittartalomnak megfelelően kb. 5 ml n kénsavat mérünk, és az egész rendszert forralással levegőtlenítjük. Szedőnek szűkített nyakú lombikot használunk, melybe ismert mennyiségű 0,01 n jódoldatot mérünk, és még kb. 0,5 g kálium-jodidot is oldunk fel benne. A vizsgálandó oldatot buborékmentesen a csapos tölcséren át óvatosan (esetleg részletekben) a lombikba juttatjuk, majd kiforralt vízzel az utolsó részleteket is a tölcséren át a lombikba juttatva, óvatosan megkezdjük a kénessav átdesztillálását. Az átdesztillált kénessav mennyiségét a bemért 0,01 n jódoldat feleslegének tioszulfátos visszamérésével állapítjuk meg.

## AMPULLÁK GÁZTERÉNEK VIZSGÁLATA

A nem indifferens gázatmoszférában letöltött ampullák gázterében zárt levegő, illetőleg annak oxigéntartalma, már az oldatok sterilezésekor oxidációs folyamatokat indíthat el. A bomlási folyamatokat sok esetben jelzi ugyan az oldat elszíneződése, megzavarosodása; ezek a jelenségek azonban rendszerint erősebb változások alkalmával lépnek fel, igen sokszor nem is közvetlen a sterilezés után, hanem esetleg csak hetek vagy hónapok múltával. Új injekciós készítmények esetében tekintélyes károsodást lehet megelőzni, ha már az előkísérletek során megvizsgáljuk az ampulla légterében bezárt levegőt, és annak összetételében beállott változásokat.

A lezárt ampulla légterének, az ott levő gáz összetételének vizsgálatakor a legnehezebb feladat az ampulla felnyitása és a gázmintavétel. Ezeket a műveleteket csakis úgy végezhetjük, hogy közben a gáztér összetétele ne változzék meg.

Az ampullát csakis a külső levegőtől elzárva nyithatjuk fel. Erre szolgál a 3. ábrán látható ampullatörő és gázmintavevő készülék. Az




3. ábra. Készülék ampullák légterének vizsgálatához

ampullát a szokásostól eltérően nem a nyaki részen, hanem az alján nyitjuk fel. E célból az előzetesen kívülről megtisztított ampulla alsó peremének az élén az üveget csiszolópapirossal megdörzsölve kissé megvékonyítjuk. Az ampullát ezután fejjel lefelé a tartócsőbe állítjuk. Ez a tágasabb, vastag falu tartócső a higanyos nívóedényhez csatlakozó edény aljához van forrasztva. A tartócső alján egy-egy 2—2 mm átmérőjű lyuk van. Az ampulla fölé kis tölcsért helyezünk, melynek belső falához egy üvegtüske van forrasztva. A tölcsér derékszögben meghajlított kapilláris szára a gázbüretta beszívó csövéhez csatlakozik. Az ampulla elhelyezésekor a törőkészülék higanyos nívóedényét először lesüllyesztjük, majd a nívóedény óvatos megemelésével lassan légbuborékmentesen feltöltjük az ampullatartó edényt, és az azt körülvevő higanyos záróedényt, a tüskés tölcsért, a tölcsér kapilláris szárát, egészen a gázbüretta kétfuratú, ún. karlsruhei csap-

jáig. (E műveleteket megelőzően a termosztáló köpennyel körülvett gázbürettát is, meg a nívócsövet is teljesen feltöltjük higannyal, a gázbüretta nívóedényéből.) Az elmondott műveletek után az ampulla higannyal légmentesen elzártan helyezkedik a tartócsőben a tüskés tölcsér alatt, és a tüskés tölcsér szára szintén higannyal légmentesen megtöltve csatlakozik a légmentesen megtöltött gázbürettához. A gázbüretta karlsruhei csapját ilyenkor úgy állítjuk be, hogy mind a tüskés tölcsérhez vezető csonk, mind pedig a gázbüretta kivezető csöve zárva legyen. Ezután a tüskés tölcsér szárára forrasztott üveggombra fakalapáccsal gyenge ütést mérünk, amitől az ampulla alja betörik. (Tapasztalat szerint a tüskés tölcsért célszerűbb úgy ráhelyezni, hogy a tüske ne az ampulla aljának közepére érjen.) Ezután a karlsruhei csappal a gázbüretta és a törőkészülék tüskés tölcsérének szára között összeköttetést létesítünk, majd a gázbürettának a nívóedényhez vezető alsó csapját megnyitjuk, és a gázbüretta nívóedényének süllyesztésével az ampullából kiszabadult gázt óvatosan a gázbürettába szívatjuk. Az ampulla ilyenkor higannyal telik meg, a higany fölött van az oldat, és efölött helyezkedik el a gáz. A gázt egészen addig szívjuk le, míg az injekciós oldat eléri a karlsruhei csapot. Ezután a csapot, valamint a büretta alsó csapját is elzárjuk, majd a nívócső alsó csapját megnyitva, a bürettában és a nívócsőben a higanyt egy szintbe hozzuk. A büretta és a nívócső csapjait megnyitva a nívóedény segítségével a külső nyomásra kiegyenlítünk, és a gáz térfogatát leolvassuk.

A továbbiakban a bürettában összegyűjtött és megmért térfogatú gázból az egyes vizsgálatokhoz már könnyen vehetünk mintát. E célból a bürettát pl. a gázkromatográfhoz csatlakoztathatjuk, s így a gáz meghatározott térfogatú részleteit a bürettából könnyen bemérhetjük. E mérésekhez általában kevés gázminta elegendő, és a gázelegy összetevői jól kiértékelhetők. Az ampullák légterében lezárt gáz vizsgálatához ez az egyik legcélravezetőbb módszer.

Ha csak arról akarunk tájékozódni, csökkent-e az ampullában a beforrasztott levegő százalékos oxigéntartalma, elegendő az oxigén mennyiségének a meghatározása is. A módosított Winkler-féle jodometriás oxigénmérés részleteit illetően az idézett dolgozatra utalunk [10, 11].

Érdekességként említjük meg, hogy a levegővel leforrasztott 5 ml-es ampullában, az 5,00 ml 10%-os aszkorbinsavoldat fölötti levegő oxigéntartalma — 4 órán át tartó 100°-os hőkezelés után — 20,70%-ról 3,60%-ra csökkent le. (Az aszkorbinsavoldat oxicellulózzal tökéletesen nehézfémmentesített desztillált vízzel készült.)

## INJEKCIÓK GYORS ELLENŐRZÉSE NAGYFREKVENCIÁS TITRIMÉTERREL

Injekciós oldatok tárolása közben bekövetkezett bomlásról — ha ezzel együtt az oldat vezetőképessége is megváltozott — néhány esetben nagyfrekvenciás titriméter segítségével is tájékozódhatunk. A módszer elő-

nye, hogy a vizsgálandó oldat és a műszer elektródja között galvanikus kontaktusra nincs szükség, tehát az oldatok az ampullák felnyitása nélkül vizsgálhatók. A mérés azonban csak azonos oldatok koncentrációinak egymás közti összehasonlítására alkalmas. Ezért bomlatlan injekciókkal előzetesen megállapítjuk a műszer skáláján a kitérés értékét, majd a vizsgálandó oldatok vezetőképességét ehhez az értékhez hasonlítjuk. Mivel a műszer csak a vezetőképesség változását érzékeli, alkalmazása az eddigi tapasztalatok alapján csupán néhány esetre korlátozódik (aszkorbinsav injekció, klórpromazin injekció). A méréskor a műszerhasználati utasítást gondosan be kell tartani. Az ampullaüvegek felületi szennyezése, az ampullák változó üvegvastagsága szintén mérési hibákat okozhat.

## VIZSGÁLAT KENŐCSÖS FÉMTUBUSOK ÓLOM-SZENNYEZÉSÉRE

Kenőcsök csomagolására belül ónréteggel bevont ólomtubusokat is szoktak használni. Az ónrétegnek teljesen sértetlennek kell lennie, nehogy az ólom közvetlenül érintkezzen a kenőccsel, és azt szennyezze. Az ilyen ón, illetve ónozott tubusokat úgy vizsgáljuk, hogy az üres tubust hosszában felvágjuk, s az így nyert fémlapból kis faminta segítségével 3×3 cm alapméretű kis vályút formálunk oly módon, hogy a tubus belső oldala egyben a vályú belső oldala is legyen.

A már megtöltött tubus lezárt végét ollóval levágjuk, és az egész tubust hosszában késsel felnyitjuk, széthajtjuk. A tubus tartalmát előbb szarukanállal, majd száraz vattával óvatosan eltávolítjuk, ügyelve, hogy a védőréteget meg ne sértsük. Ónnal bevont tubusoknál az így nyert fémlapot vattával letöröljük és petroléterrel lemossuk. A kis vályúkba 10 ml n ecetsavat öntünk, s a megtöltött kis vályút 1 percre gőzfürdőbe tesszük. A lehűlt ecetsavat kémcsőbe öntjük, ammóniával meglúgosítjuk, 1 ml kén-hidrogénes vízzel vagy néhány csepp nátrium-szulfid-oldattal elegyítjük. Az oldat nem barnulhat meg.

Főleg hazánkban használnak igen gyakran alumíniumból készült és belül védőlakkal bevont tubusokat is. Ezek vizsgálatát illetően a VI. Magyar Gyógyszerkönyv vonatkozó részére utalunk (I. 186. old. 4. 2), ahol a lakk védőréteg ellenőrzésére találunk egyszerű eljárást.

A leírt tubusvizsgálatokkal kapcsolatban ismét egy lényeges kérdésre szeretnénk kitérni. Mind az ólomra, mind pedig az alumíniumra vonatkozó szennyezésvizsgálatokról elhangzottak már olyan megállapítások, melyek szerint ezek túlzottak és fölöslegesek, hiszen igen gyakran szoktak ólom- vagy alumíniumtartalmú kenőcsöket (Ung. diachylon, Ung. Burowi stb.) is rendelni. Az ólom-, főleg pedig az alumíniumtartalmú kenőcsök rendelése és használata valóban gyakori. Azonban merőben más a helyzet akkor, amikor az orvos tudatosan alkalmaz ólom- vagy alumíniumterápiát, és ettől várja az eredményt, mint amikor egészen más készítménnyel kíván gyógyítani. Még az orvost is megtévesztheti, s a kezelést esetleg helytelen irányba terelheti, ha az alkalmazott gyógyszer olyan okok miatt válik hatástalanná, netalán ártalmassá, melyeket az orvos nem is sejthetett.

## IRODALOM

1. Laszlovszky J.—Barcza L.: A nehézfémszennyezések és az ampullák légterében levő oxigén hatása injekciós oldatok elbomlására, elszíneződésére. Gyógyszerészet **7,** 192 (1963). — 2. Barcza L.—Schulek E.: Adatok injekciós készítmények cinkszennyeződésének meghatározásához. Acta Pharm. Hung. **30,** 2 (1960). — 3. Barcza L.—Fehér M.—Schulek E.: Üvegfelületek fémionleadásának komplexometriás vizsgálata. Acta Pharm. Hung. **30,** 241 (1960). — 4. Barcza, L.—Fehér, M.—Schulek, E.: Angaben und Methode zur Untersuchung der Abgabe mehrwertiger Metallionen bei Medizingläsern. Pharm. Zentralhalle **100,** 584 (1961). — 5. Barcza, L.—Fehér, M.—Schulek, E.: Komplexometrische Untersuchung der Metallionenabgabe von Glasoberflächen. Acta Chim. Hung. **26,** 295 (1961). — 6. Schulek E.: Új szempontok a gyógyszerek vizsgálatában. Gyógyszerészet **3,** 441 (1959). — 7. Schulek, E.: Neuere Richtungen in der pharmazeutischen Analyse. Schweizerische Apotheker-Zeitung **98,** 595 (1960.) — 8. Barcza L.—Gáborné Fehér M.: Infúziós palackokból kioldódó kismennyiségű szilícium meghatározása. (Folyóiratban nem közölt kísérletek.) — 9. † Schulek E.—Trompler J.—Hollósné Rokosinyi E.—Lányiné Konkoly-Thege I.: Módszer ampullák gázfázisának vizsgálatára. Kézirat. Megjelenés alatt. — 10. †Schulek E.—Trompler J.—Hollósné Rokosinyi E.—Lányiné Konkoly-Thege I.: Gázfázisú oxigén jodometriás meghatározása I. Magy. Kém. Folyóirat **72,** 209 (1966). — 11. † Schulek, E.—Trompler, J.—Hollós-Rokosinyi, E.— Lányi-Konkoly-Thege, I.: Jodometrische Bestimmung des Gasförmigen Sauerstoffes I. Acta Chim. Hung. **49,** 339 (1966). — 12. Pungor E.: Ampullákba zárt oldatok vizsgálata nagyfrekvenciás titriméterrel. Acta Pharm. Hung. **30,** 193 (1960). — 13. Pungor, E.: Untersuchung von Ampullen mit Hochfrequenztitrimeter. Arch. Pharm. **293/65,** 422 (1960). — 14. Pungor E.—Takács G.—Scherrné Bruzer E.: Ampullákba zárt oldatok tartósági vizsgálata nagyfrekvenciás úton. Acta Pharm. Hung. **30,** 196 (1960). — 15. Pungor, E.—Takács, G.—Scherr-Bruzer, E.: Stabilitätsprüfung von ampullierten Lösungen mittels Hochfrequenzgerät, Arch. Pharm. **293/65,** 425 (1960). — 16. Schulek E.: Gyógyszerészi chemiai vizsgáló módszerek, „A Magyar Gyógyszerkönyv IV. kiadásának ismertetése" Magy. Gyógysz. Tud. Társ. kiadása, Budapest, 1934, 85—115. old.

# II. RÉSZ

# KÉMIAI ELJÁRÁSOK GYÓGYSZEREK HATÓANYAG-TARTALMÁNAK ELLENŐRZÉSÉRE

## AZ ANALITIKAI MÓDSZEREK HELYES MEGVÁLASZTÁSÁNAK ALAPELVEI

A gyógyszerellenőrzés legegyszerűbb feladatai közé a gyógyszeralapanyagok, ezek közül is a *szervetlen vegyületek* (néhány sav, többnyire különböző alkálisók és néhány nehézfémsó) vizsgálata tartozik. Ezek minősítésénél, az alkotó elemek azonosításával és meghatározásával, valamint az egyes gyógyszerkönyvekben, szabványokban feltüntetett tisztasági vizsgálatokkal, tökéletes képet kapunk a kérdéses gyógyszer összetételéről, minőségéről. Az említett szervetlen alapanyagok esetében az *azonossági és tisztasági vizsgálat módszereinek* helyes megválasztása tehát nem okoz sok gondot. Nyilvánvaló ugyanis, hogy az azonosításra csak jellemző reakciók alkalmasak. A tisztasági vizsgálatok során pedig az előállításból származó szennyezéseket kell jellemző, s a fő komponens jelenlétében is zavarásmentesen használható módszerekkel kimutatni.

A vizsgálandó szervetlen vegyület *mennyiségi meghatározásához* már nem ilyen könnyű megszabni a kiválasztandó eljárást. Általánosságban a legcélszerűbb mind a kation-, mind az anionkomponens meghatározása, mégpedig lehetőleg specifikus módszerekkel. *Gyógyszervizsgálatról lévén szó, a kiválasztott módszernek vagy módszereknek lehetőleg a gyógyhatás szempontjából is fontos komponensekre kell irányulniok.* Így a nehézfémsók minősítésénél egyes esetekben az anionkomponens mérésétől el is tekinthetünk, hiszen a nehézfémtartalom specifikus meghatározása gyógyhatás szempontjából is jellemzi a vegyületet (Bi-sók, Hg-sók). Nátriumsók (pl. alkáli-bromidok, -jodidok) ellenőrzésekor viszont az alkálikomponens mérése válik egészen mellékes feladattá. A káliumsók esetében rendszerint megelégszünk a kálium azonosításával és a nátrium-szennyezésre való vizsgálattal, nátriumsók esetében pedig fordítva, mivel a hatáshordozó az anion. Ebből viszont az is következik, hogy az alkáli-bromidok és -jodidok ellenőrzésére egyetlen olyan meghatározás sem alkalmas, mely az ezüst-halogenid-csapadék képződésére épül (Mohr-, Volhardt-, Fayans-titrálások). Az ezüst mérőoldat ugyanis a gyógyhatás szempontjából adott esetben teljesen közömbös kloridot is méri. Ilyen vizsgálatok alkalmával — mint az a Gyógyszerkönyvből is látható —, bromid esetében a permanganátos mérés, jodidsóknál pedig a bromátos oxidáción alapuló közvetlen titrálás a célravezető. Ugyanilyen értelemben a nátrium-nitrit minősítése csakis a nitrit közvetlen mérése alapján mondható helyesnek. Bár az alkálisók alkálitartalma ma már könnyen ellenőrizhető a jégecetes perklórsavas módszerrel, az említett esetekben számításba sem jöhet mint ellenőrző minősítő módszer. Szerves savak alkálisóinál is a minősítésnek érthető módon a szerves komponensekre kell irányulnia, hiszen azok a hatás hordozói (pl. barbiturálok, a legkülön-

bözőbb alifás és aromás karbonsavak, szulfonsavak). A földalkáli-halogenidek esetében már más a helyzet. Ekkor a vizsgálatot — éppen gyógyhatási okokból — mind a földalkáli, mind pedig a halogenid mennyiségére ki kell terjeszteni (pl. a kalcium-bromidban egyaránt lényeges a $Ca^{2+}$- és a $Br^{-}$-tartalom).

Az előzőkhöz viszonyítva merőben másképp kell ellenőrizni a gyógyszerek túlnyomó többségét alkotó *szerves vegyületeket.* Könnyű belátni, hogy a szerves készítmény alkotóelemeinek — a szénnek, hidrogénnek, oxigénnek, sőt még a nitrogénnek is — az elementár analízis szokásos módszereivel való azonosítása, meghatározása alapján, a kérdéses gyógyszervegyületet sem kémiai szempontból, még kevésbé gyógyhatás tekintetében elbírálni nem tudjuk.

A szerves gyógyszeralapanyagok *azonosításánál,* tisztasági vizsgálatánál fokozottabb, sőt egyes esetekben kizárólagos jelentősége van egyes fizikai állandók (olvadáspont, forráspont, optikai forgatóképesség, törésmutató, abszorpciós spektrum) pontos meghatározásának. Soha nem szabad elfelejteni, hogy az azonosításra kiválasztott kémiai reakciók (többnyire színreakciók) a kérdéses vegyületnek csak bizonyos funkciós csoportjára jellemzők. Nem ok nélkül írnak elő a különböző gyógyszerkönyvek, szabványok egy-egy szerves készítmény azonosításához több reakciót is; ezeket akkor válogatták össze helyesen, ha a vegyület más-más funkciós csoportjára irányulnak.

A funkciós csoportok alapján végzett azonosításnál lényeges, hogy legalább azokra a funkciós csoportokra vizsgáljunk, melyek gyógyhatás szempontjából is fontosak. Az ilyen módon összeválogatott kémiai módszerekkel, valamint a bomlatlan vegyületre jellemző néhány fizikai állandó meghatározásával lehet egy-egy vegyületet jól jellemezni. A fizikai és fizikai-kémiai állandók meghatározása általában már műszeres mérést igényel. A használatban levő különböző műszertípusok teljesítőképességétől függ, hogy milyen pontossággal lehet az egyes állandókat meghatározni. A különböző mérőmódszereknél, műszereknél jelentkező hibák kiküszöbölésére szolgálnak az ún. kémiai standardok (Ph. Hg. VI. I. 324. old.). Ezek tulajdonképpen egy-egy vizsgálati típusnak megfelelő minőségi etalonok, melyek az egyes vizsgálatokhoz összehasonlítási alapul szolgálnak. Természetesen az egyes standardok csakis a megfelelő vizsgálatokhoz használhatók etalonként.

A szerves gyógyszerkészítmények *tisztasági* vizsgálataiban a szennyezők kémiai reakciókkal való azonosítása, nem ritkán maguknak a szennyezőknek, bomlástermékeknek a felkutatása megközelítően sem olyan egyszerű feladat, mint a szervetlen készítményeknél. A régebbi gyógyszerkönyveknek a szerves szennyezőkre szinte kizárólagosan használt tömény kénsavas reakciója, ma már csak mint jó tájékoztató reakció jöhet számításba, nem ritkán csakis a durvább szennyezések érzékelésére. Fokozott szerephez jutnak viszont a kromatográfiás módszerek, mind a papír-, mind a vékonyréteg-kromatográfia. Viszonylagos egyszerűsége miatt főként a papírkromatográfia hódít teret. A papírkromatográfiás méréseknél a vizsgálatra vett vegyület mennyiségének variálásával sokszor rejtett szennyezések is előbukkannak. (Ilyen kérdéssel részletesen is foglalkozunk, az amino-

savakkal kapcsolatban. Lásd 197. old.) A kromatográfiás tisztasági vizsgálatokhoz szintén összehasonlító standardokat kell használni.

*A funkciós csoportokra épülő kvantitatív analitikai módszerek* megválasztásakor is azoknak a szempontoknak kell érvényesülniük, amelyeket a funkciós csoportok alapján végzett azonosítással kapcsolatban említettünk. Ebből következik viszont, hogy szerves gyógyszerkészítményeink minősítéséhez egyféle módszer többnyire nem elegendő. Többféle eljárást kell alkalmazni, s ezeket úgy kell összeválogatni, hogy az egyes meghatározásokban lehetőleg a vegyület más-más csoportjai vegyenek részt. Egy-egy szerves gyógyszeralapanyag csak több oldalról megvizsgálva bírálható el helyesen.

Számos szerves vegyület ismeretes, mely kémiailag nem jellemezhető tökéletesen (arzeno-benzolok, festékek). Bár legtöbbjüknek szerkezeti képletét is fel szokták tüntetni, de ez az említett vegyületek esetében nem több, mint tájékoztató képlet. Az ilyen készítmények esetében nem elegendő néhány kémiai meghatározást végezni, különösen akkor, ha az ezekkel való gyógykezelés szigorúan megszabott adagokhoz van kötve. Még egyéb jellemző tulajdonságokat, így fizikai és biológiai karakterisztikumokat is kell keresni, s csak ezekkel együtt lehet a készítményt jellemezni. A gyógyszerellenőrzéshez tehát a szokásos fizikai állandók mérésére szolgáló módszereken, valamint a kémiai módszereken kívül gyakran biológiai eljárásokat is kell alkalmazni. A biológiai és mikrobiológiai módszerek ismertetése nem célja e könyvnek, s ezért e módszereknek a gyógyszerellenőrzés szempontjából fontosabb alapelveit, vizsgálatait illetően a Gyógyszerkönyvre utalunk (Ph. Hg. VI. I. 140—181. old.).

A gyógyszeranalízis legnehezebb, de egyben igen gyakori feladatai közé tartozik az *összetett gyógyszerkészítmények* ellenőrzése.

Az összetett gyógyszerkészítmények kvalitatív analízise egy kissé háttérbe szorul, hiszen a vizsgálónak rendelkezésére áll a gyógyszer pontos összetétele (recept vagy a gyógyszerkülönlegesség esetében). A legfontosabb feladat az egyes komponensek kvantitatív elválasztása, mely a kvalitatív vizsgálatnak is többnyire alapfeltétele. Az anyagoknak különféle oldószerekben való eltérő oldékonysága alapján ez egyes esetekben aránylag könnyen és jól megoldható. Az elmondottak miatt tehát a vizsgálatot általában a kvantitatív analízissel kezdjük. Az egyes komponensek kvantitatív elválasztása és meghatározása után azonban mindig célszerű még kvalitatív reakciókkal azonosítani is az elkülönített alkotórészeket.

Az egyes komponensek szétválasztása természetesen nem oldható meg minden esetben. Igen sokszor meg kell elégednünk egy-egy alkotórész izolálásával. Kedvező esetben található olyan reakció, mely a meghatározandó alkatrészre kvantitatíve jellemző, és hogy ezt a jelenlevő egyéb anyagok sem befolyásolják észrevehető mértékben. A gyógyszerellenőrzés szempontjából az ilyen reakciók a legértékesebbek, bár használatuk erős kritikai mérlegelést kíván. Keverékekről lévén szó, zavaró momentumok mindig akadhatnak, ezért az ilyen analízishez modellkísérleteket is kell végezni.

Végül pár szóval kitérünk még arra, hogy az elmondott szempontok figyelembevételével az analitika különböző eljárásai közül melyeket cél-

szerű előnyben részesíteni, és milyen esetekben. E kérdésben szintén egy általános érvényű elvet érdemes követni. Mindig a vizsgálandó anyag szabja meg, melyik módszerrel tudjuk legjobban megközelíteni a valóságot, és sohasem szabad valamilyen — esetleg érzelmi alapon kiválasztott — módszerhez, erőszakolt módon válogatni a feladatokat. *A módszer kiválasztásakor a pontosság és a szelektivitás legyen a döntő szempont.* Számításba kell venni az analízis elvégzéséhez szükséges időt, különösen üzemi laboratóriumokban. Amennyiben csekélyebb pontosság is megfelel, előnyben részesíthetők a kevéssé pontos, de gyorsabb eljárások. Gyártásközti termékek, gyártási folyamatok rutinellenőrzésénél az automatizált folyamatok lépnek előtérbe, még ha a pontosságuk esetleg kisebb is. A kész gyógyszeralapanyagok minősítése viszont még rutinmunka esetében is nagy gondosságot kíván, s mint már említettük, vitás esetben csakis a Gyógyszerkönyv vagy más szabvány vizsgálati eljárása dönthet.

Az összetett gyógyszerkészítmények, különösen a *magisztrális gyógyszerek* ellenőrzése alapos analitikai felkészültséget, ötletességet igényel, s csak ritkán (előzetesen megszervezett mintavétellel) oldható meg sorozatvizsgálatokkal.

A különböző eljárások közül a klasszikus súlyanalitikai módszerek — hosszadalmasságuk miatt — ritkán válnak népszerűvé. Különlegesen pontos vizsgálatokhoz azonban ma is nélkülözhetetlenek. A titrimetriás eljárások gyorsaságuk és szerény felszerelési igényük miatt még sokáig kedvelt módszerek maradnak. Nem nélkülözhetők a fotometriás, különösen a spektrofotometriás eljárások, annak ellenére, hogy költséges műszert, a vizsgáló részéről pedig átgondolt és józan kritikai szemléletet igényelnek. A minősítéshez általánosan használt készülék az elektromos $p_H$-mérő. A voltametria körébe tartozó módszerek (amperometria, polarográfia) főként a „rutin" laboratóriumok eljárásai lesznek. Egyes fizikai állandók mérését csak speciális sorozatvizsgálatokhoz célszerű felhasználni, oldatok koncentrációjának meghatározásához (polarimetria, refraktometria), akkor is csak megfelelő kritikai érzékkel.

A módszerek megválasztásánál a felsoroltakon kívül számottevő tényező a vizsgálati anyag mennyisége is. Lehetőleg kevés anyag felhasználásával járó módszereket válasszunk ki. Ez a törekvés azonban nem mehet a pontosság rovására. A mikro-eljárásoknak csakis akkor van létjogosultságuk, ha azt a rendelkezésre álló vizsgálati anyag kicsiny mennyisége indokolja. E tekintetben is mindig a vizsgálat célja legyen irányadó.

Mindezeken felül, különösen magisztrális készítmények ellenőrzésekor, sohasem szabad szem elől téveszteni, hogy a gyógyszertári ellenőrzés során elvitt minta elbírálása csak egyik eszköz a gyógyszerész gyógyszerkészítő tevékenységének ellenőrzésére.

# MEGHATÁROZÁSOK ELEMANALÍZISSEL

A gyógyszervizsgálatban az ellenőrzésre kerülő vegyületet vagy készítményt olyan funkciós csoportja alapján kell meghatározni, mely azt mind kémiai, mind pedig a gyógyhatás szempontjából jól jellemzi. A megfelelő funkciós csoport kiválasztása aránylag egyszerű az olyan esetekben, amikor szerves nehézfémvegyületeket (higany, bizmut, ólom, ezüst stb.), szerves arzén-, antimon készítményeket kell ellenőriznünk. Az ilyen készítményeket ugyanis igen jól jellemezhetjük a higany-, bizmut- vagy arzéntartalmuk alapján. Kémiai és gyógyhatás szempontjából is értékes adatokhoz juthatunk a szerves kén-, halogén-, továbbá foszforvegyületek esetében a szervesen kötött kén, halogén és foszfor mérésével. A nitrogén — sokkal gyakoribb heteroatom lévén — mennyiségi mérése megközelítően sem nyújt az előzőkben említett heteroatomokhoz hasonló jellemző képet a vegyületről. Egyébként is aránylag ritkán fordul elő, hogy kizárólag a nitrogénnek lenne köszönhető egy-egy speciális gyógyhatás.

A következő részletes vizsgálati részben az említett különböző heteroatomok (nehézfémek, alumínium, cink, arzén, kén, halogének stb.) mennyiségi meghatározásával foglalkozunk. Hasonló feladatot jelent a szervetlen komponensek meghatározása is szerves kísérő anyagok mellett. (Pl. hintőporok bizmut- vagy cinktartalma, vagy a kéntartalmú laxatívumok ellenőrzése, melyekben a kén különböző antraglükozida-tartalmú drogokkal — mint frangula, szenna, aloe — együtt fordul elő.)

A nehézfémeknek, arzénnek, kénnek, halogéneknek stb. szerves vegyületekben vagy azok jelenlétében való meghatározását az esetek legnagyobb részében a szerves anyag teljes elroncsolása, mineralizálása előzi meg, s a tulajdonképpeni meghatározást már a szervetlen sókká alakított nehézfém-, kén-, halogén- stb. származékkal végezzük el. Ily módon a későbbi feladatok során igen gyakran szerepel majd előkészítő eljárásként a roncsolás. A nehézfémek és a halogének meghatározása nem ritkán mikroanalitikai, nyomelemzési feladatként is jelentkezhet a gyógyszerellenőrzésben (nehézfém-szennyezők pontos meghatározása, gyógyvizek vizsgálata). A mineralizálás mellett ilyen esetekben szükség lehet arra is, hogy a mintát a mérendő komponensre dúsítsuk. Ezért talán nem fölösleges, ha a részletes gyógyszervizsgálati módszerek első fejezeteként néhány, a gyógyszeranalitikában leggyakrabban előforduló roncsolási és feltárási eljárást ismertetünk. A dúsítás, valamint a nyomelemzés néhány különleges kérdésével egyrészt a kis mennyiségű réz (99. old.), valamint a kobalt mikroanalitikai eljárása keretében (116. old.), másrészt külön fejezetben is foglalkozunk (104. old.).

# ELŐKÉSZÍTŐ ELJÁRÁSOK SZERVES ANYAGOK RONCSOLÁSÁRA, FELTÁRÁSÁRA

A gyógyszerellenőrzésnek viszonylag elég gyakori esetei közé tartoznak azok a meghatározások, melyekhez a vizsgálati anyagot roncsolással (mineralizálással), feltárással kell előkészíteni. A feltárásokhoz, mineralizálásokhoz természetesen csakis megfelelő minőségű, szükség esetén gondosan megtisztított vegyszereket szabad használni. A vegyszerek tisztaságán kívül igen lényegesnek tartjuk — és alapelvként kívánjuk kimondani —, hogy a *mineralizáláshoz*, de egyéb műveletekhez is *csakis olyan anyagokat szabad használni, melyek utólag könnyen eltávolíthatók.* Az oldáshoz, roncsolásokhoz tehát a tömény ásványi savak (sósav, kénsav, salétromsav) felelnek meg, mivel desztillációval szükség esetén tökéletesen megtisztíthatók, fölöslegük pedig elpárologtatással vagy elfüstöléssel szintén könnyen eltávolítható. Az oxidációs feltárásokhoz főként a hidrogén-peroxidot és az ammónium-nitrátot tartjuk megfelelőnek. A kálium-klorátot, kálium-dikromátot, kálium-permanganátot, mangán-dioxidot viszont lehetőleg mellőzzük. A redukciókhoz igen alkalmas pl. a hidrogén-peroxid, az etilalkohol, hidrazin-szulfát vagy a kén-hidrogén. A savas oldatok semlegesítéséhez inkább ammónium-hidroxidot használunk, mely — az alkáli lúgokkal ellentétben — egészen tisztán állítható elő. További előnye, hogy a semlegesítéskor képződött ammóniumsók, valamint a reagens fölöslege szükség esetén szintén könnyen eltávolíthatók a rendszerből.

A vegyszerek megfelelő minőségén kívül az edényzet megválasztására is kellő gondot kell fordítanunk. *Teljesen indifferens edény nincs*, mivel hosszabb időn át tartó műveletnél az edény is többé-kevésbé feltáródik. Éppen ezért igen fontos, hogy az egyes műveletek során, különösen amikor mind az anyag, mind pedig az edény erélyesebb behatásnak van kitéve (pl. feltárások, roncsolások), a vizsgálandó anyagunk lehetőleg rövid ideig érintkezzen az edénnyel. A különböző fémtégelyekből a feltárások során több-kevesebb fém megy oldatba. Az üvegből szilikát, borát, valamint alkáliák, földalkáliák, nem utolsó sorban pedig nehézfémnyomok is juthatnak a vizsgálandó elegybe. Ugyancsak arzénnel, fluorral, foszfáttal, alumíniummal stb. is szennyeződhet a mintánk a műveletekhez használt üvegekből. Ezért pl. kényes mikro-arzénvizsgálatokhoz külön erre a célra készült arzénmentes lombikokat, edényeket szokás használni. Fémnyomok vizsgálatánál nem hagyható figyelmen kívül az sem, hogy számos nehézfém ioncsere révén, hosszabb állás után, még szobahőmérsékleten is behatol az üveg anyagába. Éppen ezért a feltárásokhoz, mineralizálásokhoz lehetőleg kevés anyagot használjunk fel. Olyan feladatoknál, ahol a meghatározandó alkotórész viszonylag nagy koncentrációjú, egy-egy roncsoláshoz legfeljebb 0,1 g anyagot mérjünk le. Kis koncentrációban előforduló anyagok analízisekor (pl. fémnyomok meghatározása) a mineralizálás, illetve feltárás már hosszadalmasabb lesz, mivel itt a mérésekhez nagyobb mennyiségeket kell felhasználnunk. Még ilyen esetekben is biztonságosan elkerülhetjük a szennyeződést vagy a veszteséget, ha az anyagot kisebb részletekben mineralizáljuk, és az egyes részleteket, melyek így viszonylag csak rövid ideig érintkeztek az edénnyel, utólag egyesítjük.

A vizsgálatainkhoz használt feltárási, illetve mineralizálási eljárásokat, az általánosságban használatos felosztásokat követve, két nagy csoportban: a *nedves* és *száraz* feltárások csoportjában ismertetjük.

## NEDVES FELTÁRÁSOK, RONCSOLÁSOK

A nedves feltárásoknak, azaz roncsolásoknak (mineralizálásoknak), számos fajtája ismeretes az irodalomból, és ma már leginkább ezek felé fordul a figyelem. A gyógyszeranalízisben is eléggé elterjedtek a salétromsavas, salétromsav—hidrogén-peroxidos, sósav—salétromsav, kénsav—salétromsavas feltárások.

A salétromsavas roncsolás, mivel az elegy hőmérséklete alig haladja meg a 100°-ot, sokszor igen lassan halad előre. Számos esetben nem is kapunk tökéletesen mineralizált oldatokat, mert néha szerves vegyületekből képződött nitroszármazékok, egyszerűbb savak (hangyasav, oxálsav) a további oxidálásnak, lebontásnak már ellenállnak. A salétromsav—hidrogén-peroxidos elegy már intenzívebb hatást fejt ki az anyagokra. Bár a roncsolás itt is alig 100° fölötti hőmérsékleten megy végbe, a két oxidáló anyag hatása mégis erélyesebb az előzőkénél. Lángfotometriás mérésekhez igen gyakran használt előkészítő eljárás. Egyes kéntartalmú vegyületek roncsolásához szintén jól használható. A módszer hátrányai közé tartozik, hogy a két oxidálószer egymást is kölcsönösen bontja, így egy-egy mineralizáláshoz tekintélyes mennyiségű reagens szükséges. Lényeges javítást jelentett a salétromsav, illetve salétromsav—hidrogén-peroxidos roncsoláson a zárt rendszerű roncsoló készülék [3]. E berendezés segítségével nemcsak az illó komponensek roncsolása vált biztonságossá, hanem tekintélyes anyagmegtakarítást is lehet elérni.

Az oxidáció meggyorsítására ajánlják a krómkénsavas (kénsav—kálium-dikromát), illetőleg a kénsav—permanganátos feltárásokat. Ismeretesek továbbá a tömény kénsav—tömény hidrogén-peroxid, a tömény kénsav—tömény salétromsav—tömény hidrogén-peroxid, valamint a tömény kénsav és perklórsav elegyével végezhető feltárások is.

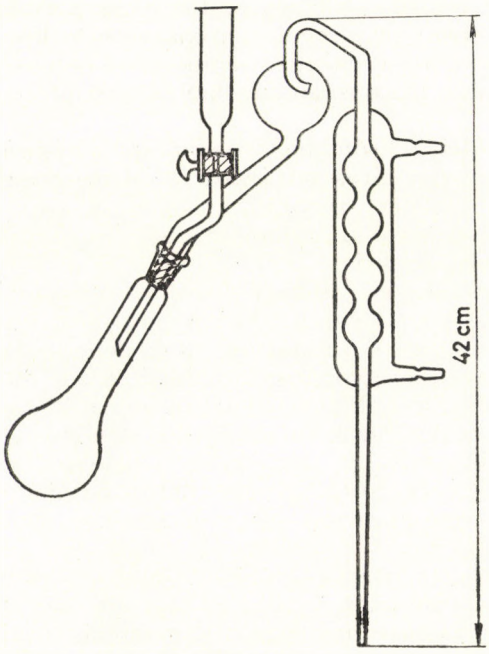
A perklórsavas, illetve perklórsavas és tömény kénsavas roncsolás iránt főként az utóbbi években nőtt meg az érdeklődés. A roncsolást körfolyamatos zárt készülékben kell végezni, s vanádium, molibdén, illetve krómkatalizátorok is szükségesek a reakció gyorsításához [4, 5, 6]. Fémek meghatározásánál a magunk részéről — eltekintve a perklórsav robbanékony tulajdonságától — főként a katalizátorok miatt látjuk aggályosnak a perklórsavas roncsolást. Ismételten utalni szeretnénk a bevezetőben hangoztatottakra, melyek szerint csakis olyan vegyszereket helyes használni, amilyenek hatására létrejött termékek könnyen eltávolíthatók a rendszerből.

A felsorolt roncsoló elegyek közül igen kiterjedten használható a tömény kénsav—tömény hidrogén-peroxidos roncsolókeverék. A legtöbb szerves vegyület pár perc alatt tökéletesen mineralizálható. A roncsolás rövid ideig tart, ezért az edény (pl. Kjeldahl-lombik) korrózójától gyakorlatilag nem kell tartanunk. A kénsav szükség esetén desztillációval tökéletesen

megtisztítható, az analitikai tisztaságú tömény hidrogén-peroxid pedig a követelményeknek mindenben megfelel, így tehát a lehető legtisztább vegyszerekkel tudunk mineralizálni. Előnyei közé tartozik, hogy viszonylag kis térfogatban lehet roncsolni (általában 3—5 ml tömény kénsavat használunk fel), és a habzás is sokkal kisebb mértékű, mint egyéb keverékek esetében.

A fémsókat is tartalmazó minták roncsolásánál a *tömény kénsav*, mint oxidáló sav a Cu(I)-et Cu(II)-vé, a Hg(I)-et Hg(II)-vé, a Fe(II)-t Fe(III)-má, az Sn(II)-t Sn(IV)-gyé oxidálja. Az arany nem oxidálódik, hanem az aranyvegyületekből fémarany válik ki. Változatlan marad az As(III) és As(V), az Sb(III), Sb(V), a Cr(III) és a Mn(II), a Co(II), Ni(II) és a Tl(I) oxidációs állapota. *Tömény kénsav és tömény hidrogén-peroxid* elegyével roncsolva a mondottak annyiban módosulnak, hogy a Tl(III) leredukálódik Tl(I)-re, az As(III) és Sb(III) pedig oxidálódik As(V)-, illetve Sb(V)-re. Utóbbi kettő viszont, pl. hidrazin-szulfáttal redukálva, ismét As(III)-at, illetve Sb(III)-at ad, mely a kénsavtól nem oxidálódik. Az egyes fémeknél lejátszódó ilyen redoxifolyamatok igen szerencsésen használhatók fel elválasztások céljára.

Illékony komponensek roncsolásánál természetesen módosul a tömény kénsav—tömény hidrogén-peroxidos eljárás. Így arzéntartalmú mintákat, halogének jelenlétében vagy zárt rendszerben roncsolunk (pl. a 4. ábrán látható desztilláló készülék segítségével), vagy legalábbis ügyelünk arra, hogy a rendszer mindig tartalmazzon hidrogén-peroxidot, mivel az arzén(V)- és Sb(V)-halogenidek már kevésbé illékonyak (utóbbiak pedig tömény kénsava közegben nem redukálódnak, csak redukálószerek hatására) (138. old.).




4. ábra. Készülék illékony anyagok roncsolásához

A higanyvegyületek roncsolását csak a halogének jelenléte zavarja. Ezért ilyen esetben szintén zárt rendszerben roncsolunk, majd a kapott elegyből a higanyt kén-hidrogénnel mint HgS-ot leválasztjuk, és a csapadékot halogénmentesre mosva ismét roncsolásnak vetjük alá (77. oldal).

A tömény kénsav—tömény hidrogén-peroxid roncsoló keverék természetesen nem alkalmas egyformán mindenfajta anyag elroncsolására. A szénhidrátok, zsiradékok roncsolásánál célszerű a mineralizálást 30—50 %-os salétromsavas előkezeléssel bevezetni. Ilyenkor a szénhidrátok egysze-

rűbb származékokra bomlanak le, a zsiradékokat pedig a salétromsavas kezelés a kénsav számára könnyen megtámadhatóvá teszi. A roncsolást a salétromsavas előkezelés után tömény kénsav—tömény salétromsav, majd tömény kénsav—tömény salétromsav és tömény hidrogén-peroxid elegyével fejezzük be, amikor is végül tiszta kénsavas oldathoz jutunk.

A kénsav—hidrogén-peroxidos roncsolás metodikáját az alábbiakban ismertetjük:

A meghatározandó anyag beméréséhez, az anyag természetétől függően, többféle megoldás használatos. Szilárd halmazállapotú organikus vegyületeket — amennyiben *a bemérendő mennyiség kb. 0,1—0,5 g körüli* — legcélszerűbb tiszta cellulózból készült papirostokocskában lemérni. E célra a jó minőségű cigarettahüvelyből a szopókáról levágott s a végén csipesszel behajtott papirostok (súlya kb. 20 mg) általában megfelel. A tokocskához a vékony papiros nedvességszívó tulajdonsága miatt kézzel hozzányúlni nem szabad. A becsiszolt dugójú mérőedényben megmért tokocskát csipesszel kis tölcsér szárára húzzuk, s a kézimérlegen előzetesen centigramm pontossággal lemért anyagot a tölcséren át a tokocskába szórjuk, majd ezt a tölcsér száráról lehúzzuk, és súlyát analitikai pontossággal újból megállapítjuk.

Zsíros anyagok leméréséhez (pl. kenőcsök, tapaszok esetében) a mintát vagy kis viaszozott papírlapocskára, cellofán fóliára mérjük, vagy vékonyfalú üvegcsőből készült kis bemérőhengerkébe juttatjuk. (E célra igen alkalmasak az 5—10 ml-es ampullákból lerepesztett kis tartálykák.)

A lemért anyagot ezután megfelelő nagyságú (100 ml-es) Kjeldahl-lombikba juttatjuk, és kevés szerves anyag esetében kb. 3 ml tömény kénsavat és 2—3 ml tömény hidrogén-peroxidot csurgatunk hozzá. Ezután a lombikba 1—2 üveggyöngyöt dobunk a forráselmaradás elkerülésére, majd ferdén állványba fogva, jól húzó vegyifülke alatt, a heves reakció csillapultával élénken forraljuk. Ha a folyadék megbarnul, kissé meghajlított végű pipetta segítségével, újabb 1—2 ml tömény hidrogén-peroxidot juttatunk a forró oldathoz, és ezt mindaddig folytatjuk, míg teljesen tiszta oldatot nem kapunk, melyet a kénsavgőzök megjelenéséig forralunk. Illékony anyagokat tartalmazó gyógyszereket a 4. ábrán is látható zárt készülékben hasonlóképpen roncsolunk. (Lásd higany-, illetőleg arzénvegyületek roncsolása halogének jelenlétében, 66. old.)

Külön kell foglalkoznunk azokkal az esetekkel, amikor nagyobb mennyiségű szerves anyagot kell elroncsolnunk. Ilyen feladatok merülnek fel pl. állatgyógyászati készítmények, gyógytápszerek analízisekor, főként azonban a gyógyszervizsgálathoz kapcsolódó toxikológiai vizsgálatoknál, amikor nehézfémeket vagy arzént, vagy antimont kell meghatároznunk (pl. vizeletben, gyomorváladékban vagy akár a legkülönbözőbb tápszerekben, élelmiszerféleségekben, esetleg takarmányokban). Ilyen esetekben a roncsolásra kerülő szerves anyag mennyisége sokszor elég tekintélyes (pl. mineralizálásra kerülhet 0,1—0,5 l vizelet). A gyógytápszerekből (élel-

miszerek, lisztféleségek, kenyér, sütemények) 50—100 g, cukorból vagy cukorszirupokból (lekvárok, melasz, szörpök) kb. 50 g-nyi mennyiséget szokás elroncsolni. Zsiradékokból, húsból kb. 10—50 g-nyi mennyiségekkel kell számolnunk. Ugyanilyen mennyiségek szerepelhetnek pl. táptalajok (penicillin, sztreptomicin gyártásával kapcsolatosan), fermentáló levek, szennyvizek, csatornaszemét stb. esetében (pl. a $B_{12}$-vitamin gyártása).

Nyilvánvaló, hogy ilyen nagy mennyiségű organikus anyagot egyszerre elroncsolni nem lehet, mert egyrészt a rendkívül erős habzás miatt megfelelő nagy roncsoló lombikot nem is lehetne alkalmazni, másrészt meglehetősen sokáig elhúzódna a mineralizálódás. A rövid ideig tartó roncsolás fontosságára pedig már több ízben utaltunk.

Az igen alkalmasnak bizonyult ún. fordított roncsolásos megoldásokat az alábbiakban ismertetjük.

*a)* Egyrészt eljárhatunk úgy, hogy a nagyobb mennyiségű organikus anyagot tágasabb, kb. 1—2 literes Erlenmeyer-lombikban 50 ml vízzel és 50 ml 50%-os salétromsavval elegyítjük, s hosszabb időre, 6—8 órára félretesszük, esetleg forró vízfürdőre helyezzük. Az eleinte heves reakció lezajlása után a lombik tartalmát 50 ml-re betöményítjük. A lombikba ismét 50 ml tömény salétromsavat öntünk, s ezt ismét leforraljuk. Ezt az eljárást 4—5-ször megismételjük. A már nagyrészt elroncsolt elegyet most vagy a 4. ábra szerinti roncsoló lombikba csurgatjuk apró részletekben, vagy az előbb említett meghajlított végű pipetta segítségével a desztillált vízzel szuszpendált elegyet kis részletekben tágasabb (250 ml-es) Kjeldahl-lombikba juttatjuk. A roncsoló lombikba előzetesen 25 ml tömény kénsavat és 50 ml tömény salétromsavat öntünk, és a nitráló keveréket — melynek forráspontja alig haladja meg a 100°-ot — élénken forraljuk. E forrásban tartott keverékhez csurgatjuk az elroncsolandó, illetve részben elroncsolt elegyet. Az egész művelet folyamán ügyelünk arra, hogy a roncsoló lombik tartalma legfeljebb barna legyen, de belőle szénrészecskék ne váljanak ki. A csurgatás sebességét eszerint szabályozzuk. Ha mégis megesne, hogy a reakcióelegy megfeketedik, ami azt jelenti, hogy kevés a salétromsav mennyisége, akkor alkalmas módon 50%-os salétromsavat csurgatunk a roncsoló lombikba. Az előzetes elroncsolásra használt lombik kiöblítésére 50%-os salétromsavat, esetleg egy kevés desztillált vizet használunk. Ha netán zsíros részek válnak ki az előzetes roncsolás folyamán, úgy ezeket kloroformban oldva csurgatjuk a roncsoló lombikban forrásban levő nitráló keverékhez. Ezüsttartalmú készítmények roncsolásakor óvakodjunk a salétromsavas oldat túlzott betöményítésétől (robbanásveszélyes!).

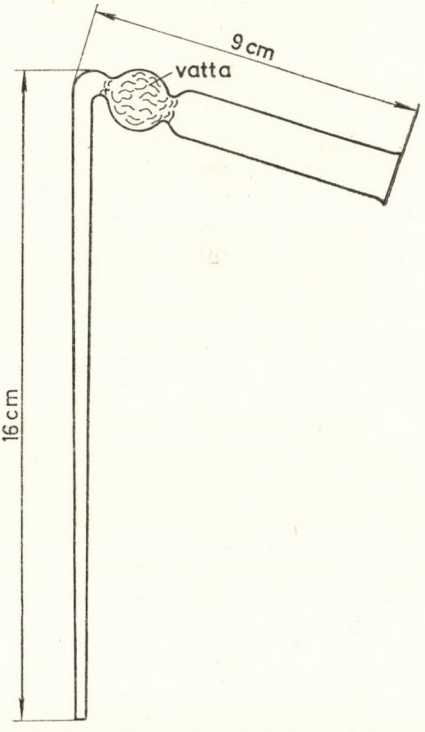
Miután a salétromsavas roncsolást befejeztük, a roncsoló lombik tartalmát élénken forraljuk egészen a kénsavgőzök megjelenéséig. Ha a kénsav még megbarnul, úgy szükség szerint salétromsavat, vagy tömény hidrogén-peroxidot csepegtetünk a reakciós térbe.

Az ismertetett roncsoló eljárással még élelmiszereket is, pl. akár 200 g lisztet, korpát, húst stb. is aránylag könnyen elroncsolhatunk. Ilyen nagy mennyiségű anyag roncsolását 5 literes Erlenmeyer-lombikban célszerű megkezdeni. Az anyag

vízfürdőn már egy órán belül elfolyósodik. A roncsoláshoz az egyes reagensekből az előbbiek értelmében arányosan többet használunk.

A tömény kénsav és salétromsav elegyének a forráspontja nem sokkal haladja meg a 100°-ot, ezért a hosszabb időt igénylő műveletek alacsonyabb hőmérsékleten zajlanak le, így az üveg korrodálódálása nem következik be olyan mértékben, mint egyébként a magasabb hőmérsékleten.

*b)* Másik megoldásként a desztillált vízzel szuszpendált mintát, vagy a salétromsavval a fentiek szerint előkezelt elegyet, apró részletekben kisebb roncsoló lombikban kb. 1—2 ml tömény kénsav és tömény hidrogén-peroxid elegyével elroncsoljuk, időnként salétromsavat is juttatva hozzá. Egy idő után természetesen a kénsav is elfogy. (Növényi anyagoknál még tekintélyes mennyiségű kálium-szulfát is képződik és emiatt erősen lökdösve forr a folyadék.) Ilyenkor a roncsoló lombikból a tökéletesen mineralizált elegyet platina tálba öntjük ki, és újabb kénsavrészlettel folytatjuk a roncsolást. Így el tudjuk érni, hogy a vizsgálandó anyag csak rövid ideig érintkezik magasabb hőmérsékleten az üveggel, tehát az esetleges fémnyom-veszteségtől nem kell tartanunk. A roncsolás végeztével a platina tálban összegyűjtött kénsavas oldatból a kénsav fölöslegét homokfürdőn elfüstöljük. Egyébként a kénsavtól egyéb roncsolások alkalmával is könnyűszerrel megszabadulhatunk, ha az 5. ábrán látható üvegcsövön keresztül, híg kénsavval átitatott vattapamaton átszűrt levegőt fúvatunk a Kjeldahl-lombikba, miközben a kénsavas oldatot élénken forraljuk.



5. ábra. Kénsavlefúvó kapilláris

Külön fel kívánjuk hívni a figyelmet a cukortartalmú anyagok roncsolásakor tapasztaltakra. Ilyen esetekben a roncsoláskor már kiszíntelenedett oldatot huzamosabb ideig, kb. 20 percig forraljuk, és csak akkor tekinthető a roncsolás tökéletesnek, ha az oldat színtelen marad. Még így is előfordul, hgy a kénsav elfüstölésekor karamelizálódott maradékok jelentkeznek az oldatban. Ebben az esetben nincs más megoldás, mint a kénsavas elegyet újra apró részletekben az előbbiekben ismertetett roncsolási eljárások valamelyikével újra elroncsolni.

Növényi eredetű minták, táptalajok, fermentációs oldatok roncsolásakor külön feladatot jelent az apró rögöcskékben kivált *kovasav eltávolítása*. Ameny-

nyiben az ilyen mintában nyomelemvizsgálatra kerülne sor, a savas befüstölést és a kovasav kiszűrését nem tartjuk alkalmas megoldásnak. A legcélravezetőbb a kovasavat feltárni és elfüstölni, mert így az esetleg zárványként visszatartott nehézfémnyomokhoz is hozzáférhetünk. Ezért a kénsav elfüstölése után a platina tálban visszamaradt anyaghoz 1—2 ml tömény kénsavat és a kovasav mennyiségének arányában néhányszor 2—3 ml desztillált fluor-hidrogént juttatunk, majd ismételten szárazra füstöljük a maradékot.

Az eddigiekben ismertetett roncsolási eljárásokkal kapcsolatban felhívjuk a figyelmet arra, hogy a leírt módszereket inkább csak vázlatnak tekintsük. Ezektől a leírásoktól szükség szerint el is lehet térni, és részben az egyes feladatok, nem utolsó sorban pedig az analizáló egyéni ismeretei tapasztalatai fogják esetenként a roncsolás, illetőleg mineralizálás menetét megszabni. (Lásd még Ph. Hg. VI. I. 99. old.)

## SZÁRAZ FELTÁRÁSOK

1. A száraz feltárások egyik fajtáját, az *alkáliömlesztéses mineralizálást*, főként szervesen kötött halogének meghatározásához lehet sikeresen használni. A lúgos ömlesztést kálium-hidroxiddal végezzük, mivel a kálium-hidroxid alacsony hőmérsékleten olvad, és általában tisztább a nátrium-hidroxidnál. Igen kis mennyiségű bróm, illetve jód meghatározásakor még így is célszerű az alkalmazott kálium-hidroxidnak a bróm-, illetve jódtartalmát meghatározni és a számításnál figyelembe venni.

A roncsoláshoz, amennyiben valamilyen szerves készítményről van szó, célszerű a mennyiségeket úgy megválasztani, hogy kb. 0,1 g szerves anyagra 2 g kálium-hidroxid jusson. Szervekben történő meghatározásnál, ha a szerv keresett alkatrészének nem eloszlásáról, hanem átlagtartalmáról van szó (pl. pajzsmirigy, máj, epe, lép jódtartalma), az elkülönített és a környező szövetállománytól gondosan megtisztított szervet ollóval kis darabokra vágjuk. A felaprított szervet nagyobb főzőpohárban 1—2 g kálium-hidroxiddal vízfürdőn melegítve elfolyósítjuk. Az elfolyósított szervet ezután mérőlombikba moshatjuk, és az így már pipettázható folyadék aliquot részleteit fogjuk nagyobb nikkel tégelybe a roncsoláshoz bemérni. A roncsolandó anyag és a kálium-hidroxid 1:20-szoros arányát nemcsak azért szükséges betartani, hogy aránylag gyorsan menjen végbe a mineralizálás, hanem azért is, mert a lúgos ömlesztés közben a habzó lúgos folyadéknál permetveszteség is állhat elő. Ez a veszteség azonban óvatos munkánál annyira csekély, hogy mérhető hibát nem okoz, hiszen a vizsgálandó minta a lúgnak csak huszadrésze. A permetveszteség továbbá azért sem okoz mérhető hibát, mivel maga a mérendő halogén is mindössze 0,1 vagy ennél kisebb %-os nagyságrendben fordul elő a mintában.

A közvetlenül bemérhető szilárd készítményeket, vegyületeket — különösen klórtartalmú szerves készítmények esetében — a lúgos ömlesztést megelőzően 2 g durván elporított kálium-hidroxiddal, kevés desztillált 96%-os etanollal, esetleg desztillált propanollal nagyobb

nikkel tégelyben elegyítjük, majd vízfürdőn az oldószert elpárologtatjuk. Így a lazább kötésű halogén ezzel az előzetes lúgos hasítással mint kálium-halogenid megkötődik. Az etanollal és kálium-hidroxiddal vízfürdőn szárazra párologtatott mintát ezután nikkel tégelyben megömlesztjük. Évégből a tégelyt (tégelyfogóval kézben tartva) mintegy 5 cm-re a láng fölé visszük, és a kálium-hidroxidos maradékot teljesen beszárítjuk. Ezután óvatosan a lángba tartjuk, és a tartalmát a tégely ide-oda mozgatása közben megömlesztve addig melegítjük, míg a habzás és a látszólagos forrás megszűnik, s teljesen szénmentes olvadékhoz jutunk. Az olvadékkal a tégely falát — anélkül, hogy a tégelyt a lángból kivennénk — alkalmas forgatással körülmossuk. Kihűlés után a tégely tartalmát vízben oldjuk, s az oldatot mintegy 0,5 g mercerált vattapamaton 200 ml-es főzőlombikba szűrjük. (Mercerálás céljából a vattapamatot 5 cm átmérőjű tölcsérbe szorítjuk, és 10—20%-os nátronlúggal 3—4 ízben felöntjük, majd vízzel kimossuk.) A szűredéket metilvörös jelenlétében semlegesítjük. Az ömledék ugyanis kis mennyiségben nikkel-hidroxidot is fog tartalmazni a tégely korrodálódása folytán. Ugyancsak tartalmazhat vas-hidroxidot is, ha pl. állati szerveket, szervkivonatokat mineralizáltunk. E fém-hidroxidok kiszűrését célozza a vattán való szűrés.

Nitrogéntartalmú szerves vegyületek lúgos ömlesztésénél számolnunk kell egy kevés nitrit képződésével is, márpedig jódmeghatározásoknál az oldat megsavanyításakor a képződő salétromossav jódveszteséget okozhat. E veszély elhárítható, ha az ömlesztés befejeztével az ömledéket egy kevés analitikai tisztaságú glükózzal ismét megömlesztjük, amikor is a nitrit nitrogénné redukálódik.

Az ismertetett kálium-hidroxidos ömlesztés főként halogéntartalmú szerves anyagok mineralizálására igen célravezető. Az egyes halogének meghatározásával külön fejezetben foglalkozunk (173. old.). (Lásd még Ph. Hg. VI. I. 121. old.)

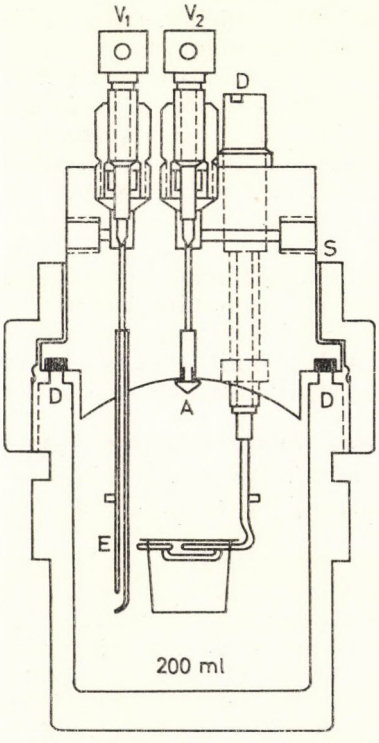
A lúgos ömlesztést kéntartalmú vegyületek mineralizálásához is eredményesen lehet használni. A szulfonsav alakjában kötött kén zöme az ömlesztésnél alkáli-szulfittá alakul, sőt nem kis mértékben szulfiddá is redukálódik. Ezért a lúgos szűredéket vízzel és kevés 30%-os hidrogén-peroxiddal elegyítjük, majd a lúgos peroxidos oldatot vízfürdőn hosszabb ideig melegítjük, hogy a kéntartalom teljes egészében szulfáttá oxidálódjon. Végül a hidrogén-peroxid fölöslegét is elűzzük. Eme oxidatív feltárás után a szulfáttá oxidált kéntartalmat bárium-szulfátként határozzuk meg.

2. A száraz úton végzett feltárások közül szintén igen alkalmas mineralizálási eljárásnak tartjuk a *szódás elhamvasztást*. Ez szerves klór- és brómszármazékok meghatározásához néha még a kálium-hidroxidos ömlesztésnél is megfelelőbb, de hosszadalmasabb munkát igényel. E módszerrel szintén kb. 0,10—0,20 g-nyi szerves anyagot mineralizálunk mintegy húszszoros mennyiségű halogénmentes, analitikai tisztaságú nátrium-karbonáttal való óvatos elszenesítéssel (Ph. Hg. V. I. 120. old.).

3. A szerves elementáris analízisben a Carius-féle roncsolást, illetőleg annak módosított mikrováltozatát ma is használják. Az újabb mikro-

égetéses módszerek közül kétségtelenül a *Schöniger-féle eljárások* a legnépszerűbbek. Részletes ismertetés helyett az eredeti cikkekre [20, 19], illetve a Gyógyszerkönyvre utalunk (Ph. Hg. VI. I. 123. old.).

4. Halogén-, valamint kéntartalmú szerves anyagok mineralizálására a Berthellot-féle kaloriméterbombához hasonló *robbantó bomba* számos feladat megoldásához alkalmas. Ez az eljárás csak mint mikromódszer használható. Sok organikumban igen csekély mennyiségű jód, pl. csukamájolaj jódtartalmának meghatározásához szinte nélkülözhetetlen. Ilyen esetben a nagyobb mennyiségű mintát kisebb részletekben robbantjuk el, majd a mineralizált részleteket egyesítve dolgozunk tovább (6. ábra).



6. ábra. Készülék szerves anyagok robbantásos roncsolásához

A meghatározáshoz a vizsgálandó anyag megfelelő mennyiségét a bomba platina edénykéjébe mérjük be, majd annak súlyát tiszta paraffinolajjal 0,7—0,8 g-ra egészítjük ki oly módon, hogy a vizsgálandó anyagot a paraffinolaj jól átitassa. Az armatúra két pólusát 0,1 mm vastag platinahuzallal kötjük össze. A huzalra kötött pamutfonal az edénykébe mért paraffinolajba ér, azzal átivódik. A bomba aljára kénmeghatározás esetén 10 ml 3%-os frissen készült hidrogén-peroxid-oldatot öntünk, s összeállítjuk a bombát. Halogénmeghatározásoknál elnyelő folyadéknak frissen desztillált kénessavat használunk. Mind a csiszolatot, mind a tömítőgyűrűt s a csavarmenetet tiszta vazelinnel gyengén bekenjük. A 20—25 atm oxigénnel töltött bombában a robbantást víz alatt hajtjuk végre. A bomba kihűlése után 5—6 perc múlva, a bomba tartalmát összerázzuk, majd a bomba kivezető szelepét óvatosan kinyitjuk. Kénvegyületek robbantásakor a bomba kivezető szelepén át távozó gázokat hidrogén-peroxidos bárium-klorid-oldaton át vezetjük keresztül, hogy meggyőződjünk arról, az oxidok valóban elnyelődtek-e a bombában levő folyadékban. Amennyiben az oldat megzavarosodik, a robbantást új mintával meg kell ismételni. (Számos kísérlet során egyetlen esetben sem észleltünk szulfátreakciót, vagyis a gázok elnyelése a bombában tökéletes.) Ezután a bombát kinyitjuk, és tartalmát a további műveleteknek megfelelő alkalmas edénybe öblítjük.

5. A száraz úton történő mineralizálások közt utoljára említenénk annak egyik igen egyszerű fajtáját, az *égetést*. Egyes esetekben, pl. cink-oxidos kenőcsök, ragtapaszok cinktartalmának meghatározásakor igen jó,

egyszerű eljárásnak bizonyult. Az organikus anyagoknak porcelán vagy kvarc tálban való elégetését nehézfémnyomok mikromeghatározásánál is szokták javasolni. Tapasztalat szerint ez nem alkalmas megoldás. Az elégetéskor képződő fém-oxidok igen könnyen „behatolnak"a porcelán tégely mázába vagy a kvarc tégelybe, kovasavtartalma miatt ugyanis mindkét anyag savanyú jellegű, s így a fém-oxidokat oldani tudja. Az illékony fémeknél már eleve nem jöhet számításba, sem a hamvasztás, sem az égetés. A nehézfémtartalmú organikumok roncsolására, mineralizálására mind saját tapasztalataink, mind számos más szerző szerint a nedves roncsolások bizonyultak a legcélszerűbbnek.

## IRODALOM


1. Schulek, E.—Szlatinay, L.: Über die Bestimmung des Arsens und des gesamten und abdestillierbaren (Sulfoxylat-) Schwefels zwecks Kontrolle der Arsenobensolpräparate vom Neosalvarsantypus. Arch. Pharm. **275/47,** 268 (1937). — 2. Schulek E.—Rózsa P.: Adatok a qualitatív és quantitatív mikrokémiai analízis problematikájához, különös tekintettel a toxikológiai és a gyógyszervizsgálatokra. Gyógysz. Évkönyve **26,** 325 (1944). — 3. Erdey L.—Jankovits L.: Eljárás és készülék szerves anyagok roncsolására. Magy. Kém. Folyóirat **58,** 106 (1952). — 4. Diehl, H.—Smith, G. F.: Mikrochem. Congress Birmingham (1958). — 5. Bethge, P. O.: An apparatus for the wet ashing of organic matter. Analyt. Chim. Acta **10,** 317 (1954). — 6. Smith, G. F.: The wet ashing of organic matter, employing hot concentrated perchloric acid. Analyt. Chim. Acta **8,** 397 (1953). — 7. Kleemann, A.: Über die Wirkung des Wasserstoffperoxydes bei der Aufschliessung pflanzlicher und tierischer Stoffe. Z. angew. Chem. **34,** 625 (1921); Z. analyt. Chem. **61,** 344 (1922). — 8. Schulek, E.—Villecz, P.: Schnellmethode zur Bestimmung des Arsens in Arzneimitteln. Arch. Pharm. **266/38,** 411 (1928). Bemerkung zu der Abhandlung: Schnellmeth. etc. Arch. Pharm. **266/38,** 616 (1928). — 9. Schulek, E.—Villecz, P.: Die massanalytische Bestimmung des Arsens in Gegenwart von org. Stoffen, Halogenen und Schwermetallen. Z. anal. Chem. **76,** 81 (1929). — 9a. Villecz P.: Az arsen térfogatos meghatározása szerves anyag, halogének és nehézfémek jelenlétében. Magy. Gyógysz. Tud. Társ. Ért. (Acta Pharm. Hung.) **4,** 313 (1928). — 10. Schulek, E.—Vastagh, G.: Beiträge zur quantitativen Bestimmung der Borsäure. Z. anal. Chem. **84,** 167 (1931). — 11. Schulek E.—Floderer I.: Gyógyszerül használt higanyvegyületek higanytartalmának meghatározása gyógyszeres készítményekben. Magy. Gyógysz. Tud. Társ. Ért. (Acta Pharm. Hung.) **10,** 147 (1934). — 12. Schulek, E.—Floderer, I.: Bestimmung des Quecksilbergehaltes von arzneilichen Quecksilberpräparaten. Trennung des Quecksilbers vom Wismuth. Z. anal. Chem. **96,** 388 (1934). — 13. Schulek, E.—Vastagh, G.: Über die vermeintlichen u. wirklichen Fehler der Makro- und Mikro-Kjeldahl-Destillation. Z. anal. Chem. **92,** 352 (1933). — 14. Vastagh G.: Ólom meghatározása sok szervetlen anyagot tartalmazó szerves anyagokban. Magy. Kém. Folyóirat **48,** 20 (1942). — 15. Schulek, E.—Stasiak, A.: Bestimmung des Jods in Schilddrüsen-Präparaten. Pharm. Zentralhalle **69,** 113 (1928). — 16. Schulek E.—Laszlovszky J.—Molnár L.—Zapp E.: Brómtartalom meghatározása jodometriás eljárással. (A tengervíz, ásványvizek és ivóvizek, sók, konyhasók, stb. brómtartalmának meghatározása.) Hidrol. Közl. **29,** 334 (1949). — 16a. Schulek, E.—Laszlovszky, J.—G. Molnár, L.—Zapp, E.: Neue Verfahren zur jodometrischen Bromidbestimmung über Bromcyan. Z. anal. Chem. **134,** 161 (1951—52). — 17. Clauder O.: Új típusú robbantó bomba az elementáris organikus analysisben a kén és halogének meghatározására. Magy. Gyógysz. Tud. Társ. Ért. (Acta Pharm. Hung.) **11,** 246 (1935). — 18. Schulek, E.—Clauder, O.: Bedeutung und Bestimmung des Schwefels von verschiedenen Bindungsformen in Arzneimitteln. Pharm. Zentralhalle **78,** 625, 653 (1937). — Schulek E.—Clauder O.: A kén meghatározása és annak jelentősége a ként különböző kötésben tartalmazó vegyületekben és gyógyszeres keverékekben. Magy. Gyógysz. Tud. Társ. Ért. (Acta Pharm. Hung.) **13,** 795 (1937). — 19. Schulek,

E.—Remport-Horváth Zs.: Die Bestimmung von Halogenen in organischen Stoffen. Ann. Univ. Sci. Eötvös Sec. Chim. **2**, 123 (1960). — 20. Schöniger, W.: Mikrochim. Acta **1955**, 123. — 21. Schulek, E.—Laszlovszky, J.: Zur Frage der Zerstörung und Anreicherung in der Mikroanalyse. Mikrochim. Acta **1960**, 485. — 22. Szakács O.—Schulek E.: Szerves anyagok fémnyomtartalmának meghatározásával kapcsolatos mineralizálás néhány problémája. MTA Kém. Tud. Oszt. Közl. **22**, 383 (1964).

# A HIGANY MEGHATÁROZÁSA GYÓGYSZEREKBEN ÉS GYÓGYSZERKÉSZÍTMÉNYEKBEN

*A szervetlen higanyvegyületek* még néha előfordulnak a bőrgyógyászat, szemészet, valamint a kozmetika készítményei között. A leggyakoribb gyógyszerforma ezeknél a kenőcs, néha rázókeverék, esetleg a hintőpor. A bőrgyógyászati készítményekben higanysók mellett majdnem mindig találkozunk bizmutsókkal (hazai viszonylatban főleg bázisos bizmut-nitráttal), de majdnem állandó kísérőként említhetők a cink-oxid, bolusz vagy talkum, s a pasztaállományúaknál néha még az amilum is (Suspensio antiseborrhoica, Unguentum hydrargyri amidochlorati. Unguentum hydrargyri sulfurati, Oculentum album, Oculentum flavum, Dermasept).

Igen erős mérgező tulajdonságuk miatt belsőlegesen a szervetlen higanyvegyületeket alig használják. Az állatgyógyászatban azonban még néha rendelik a kalomelt.

Egyes *szerves higanyvegyületeket* (Phenomerborum, Thiomersalum stb.) fertőtlenítőként, illetőleg konzerválóként rendelnek. Nagyfokú fertőtlenítő képességük miatt már igen kis koncentrációban is eredményesen használhatók. Tekintettel arra, hogy ezek tulajdonképpen igen stabilis higanykomplexek, ezért kis mértékű disszociáció ezeknél is bekövetkezik, s így egyes esetekben mikromennyiségű fémhigany kiredukálódását is lehet tapasztalni (pl. fenomerbór fertőtlenítőben tartott sebészeti varróbélen néha szürke bevonatként jelentkezik). A szerves higanyos fertőtlenítőket tartalmazó gyógyszerformák közt szemészeti oldatok, kenőcsök, mucilagók fordulnak elő. Meghatározásuk néha különleges mikroeljárásokat igényel. (Oculogutta sulfacetamidi, Oculogutta viscosa, Oculogutta zinci, Mucilago ad catheterem.)

A belsőlegesen használható szerves higanykészítményeket diuretikumként alkalmazzák. Rendszerint injekciós oldatban, esetleg végbélkúpként kerülnek felhasználásra, többnyire teofillinnel kombinálva (pl. Mercamphamidum, Novurit).

Nem tartoznak szoros értelemben a gyógyszervizsgálat feladatai közé a higanytartalmú növényvédőszerek, csávázószerek. Az ismertetésre kerülő módszerek azonban ezek analitikájában is felhasználhatók.

## A HIGANYMEGHATÁROZÁS KÜLÖNBÖZŐ MÓDSZEREI

A higanytartalmú gyógyszeres készítmények terápiai értéke azok higanytartalmával arányos. A vizsgálatnak tehát elsősorban a higanytartalom meghatározására kell kiterjednie. A higany meghatározásának egész menetét — így a szükséges előkészítő műveleteket, majd a kvantitatív

meghatározás módját is — a vizsgálandó gyógyszeres készítmény alkotórészei, mindenekelőtt pedig a készítményekben levő higanyvegyületek kémiai tulajdonságai szabják meg. A szervetlen higanysókat, fémhiganyt általában savas kioldással a legkönnyebb izolálni. A szerves higanykészítmények vizsgálatához előkészítésként pedig a szerves komponenst el kell roncsolni. Kenőcs és tapasz állományú készítményekből a kenőcs-anyagokat megfelelő oldószerrel (petroléter, kloroform) is el lehet távolítani.

A higany meghatározására ismeretes analitikai módszerek közül a gyógyszeranalízis igényeinek kettő felel meg: a disszociáció-visszaszorításon alapuló rodanidos titrálás, valamint egyes esetekben a kelatometriás meghatározás. Az egyes szervetlen higanysók [higany(II)-oxid, higany(II)-klorid, higany(II)-oxi-cianid] meghatározására egyébként jól használható, sav-bázis-mérésen alapuló eljárások — melyeket a legtöbb analitikai tankönyv főként didaktikai okok miatt ismertet — gyógyszeranalitikai szempontból kevésbé értékesek. E módszerek a higanymeghatározás tekintetében is közvetett eljárások. Összetett készítmények mérésére nem alkalmasak, így legfeljebb az egyes vegyületek ellenőrzésénél — a rodanidos vagy kelatometriás mérés mellett — kiegészítő módszerként jöhetnek számításba. Részletes ismertetésük helyett csak pár sorban foglaljuk össze e módszerek lényegét:

A higany(II)-oxid, a higany(II)-amido-klorid és a higany(II)-oxi-cianid mint bázisok ismert feleslegű 0,1 n savban oldva a sav fölöslegének visszamérésével is meghatározhatók (indikátor metilvörös).

Jodid- vagy tioszulfát komplexeként oldva, a higany(II)-oxid mint bázis közvetlenül is megmérhető az alábbiak alapján.

$$HgO + 4\,I^- + H_2O = [HgI_4]^{2-} + 2\,OH^-\,, \qquad (1)$$

illetve

$$HgO + 2\,S_2O_3^{2-} + H_2O = [Hg(S_2O_3)_2]^{2-} + 2\,OH^-\,. \qquad (2)$$

Utóbbi eljárás jól felhasználható a rodanidos eljárással kombinálva bázisos higanysók teljes analíziséhez. Ismeretes, hogy a higany(II)-nitrát vizes oldatának bepárologtatásakor az oldatból $HgOHNO_3$. $\frac{1}{2}\,H_2O$ összetételű kristályok válnak ki, s emiatt a higany(II)-nitrát-készítmények néha több-kevesebb bázisos sót is tartalmaznak. A készítmény pontos összetételét úgy állapítjuk meg egyszerűen, hogy mind a rodanidos módszerrel, mind pedig a bázis mérés alapján meghatározzuk a vegyület $Hg^{2+}$-tartalmát. Ezeknek az adatoknak a birtokában már pontosan kiszámítható a készítmény higany(II)-nitrát- és bázisos higany(II)-nitrát-tartalma. A higany(II)-szulfátnál, mely szintén keverve lehet bázisos sóval, hasonló módon járunk el. Amennyiben az ilyen készítmények Hg(I)-sót is tartalmaznak, annak mennyiségét salétromsavas oldatban permanganometriásan mérhetjük meg.

A higany(II)-klorid meghatározására felhasználhatjuk e vegyület savas hidrolízisét, mely azonban csak lúg fölöslegétől lesz teljes. Az 0,1 n lúg fölöslegének visszamérése előtt a kiváló HgO-ot előbb hidrogén-peroxiddal fémhiganyná kell redukálni, különben a metilvörös indikátor színváltozása nem észlelhető.

Szintén bizonyos fokig közvetett higanymeghatározási eljárásnak tekintjük a higany-oxi-cianid- és higany-cianid-vegyületek ellenőrzésére szolgáló eljárást. A meghatározás az említett vegyületek és készítményei (higany-oxi-cianid- és higany-cianid hengerkék) cianidkomponensének jodometriás mérésén alapszik. Nagyobb mennyiségű bromid- vagy kloridion jelenlétében ugyanis a vegyület cianidkomponense

kellő sebességgel reagál brómmal bróm-ciánná. Utóbbi pedig — ha a bróm fölöslegét fenol fölöslegével „bróm-fenolként" megkötöttük — már jodometriásan könnyen mérhető:

$$Hg(CN)_2 + 2\,Br^- + 2\,Br_2 = [HgBr_4]^{2-} + 2\,BrCN, \quad (3)$$

$$BrCN + 2\,I^- = I_2 + Br^- + CN^-. \quad (4)$$

A meghatározást 0,01 n méretben célszerű végezni. Legegyszerűbb, ha a gondosan elporított mintából 0,1%-os vizes oldatot készítünk (a hengerkékből többnyire csak kevés híg kénsavval savanyítva kapunk tiszta oldatot). Becsiszolt dugós 100 ml-es Erlenmeyer-lombikban a törzsoldat 10,00 ml-es részletét mérjük, s 5 ml 20%-os foszforsavval megsavanyítjuk. Az oldathoz telített brómos vizet adunk élénksárga színig (kb. 1 ml), majd 5 percnyi várakozás után még 1 g kálium-bromidot, vagy nátrium-kloridot is szórunk az elegybe. Eközben a hengerkék megfestésére használt festék is elroncsolódott a brómtól (a nem festett készítménynél nincs szükség várakozásra). Újabb 5—10 perces várakozás után hirtelen mozdulattal 2 ml 5%-os fenololdatot öntünk az elegyhez és jól összerázzuk. (Időnként a dugót is meglazítjuk, hogy a csiszolatnál se maradjon elreagálatlan bróm.) A kiszíntelenedett és brómmentes oldatba kb. 0,5 g kálium-jodidot szórunk, s 10—15 percnyi várakozás után a kiválott jódot 0,01 n nátrium-tioszulfát-oldattal megtitráljuk (indikátor 0,5—1 ml 1%-os keményítőoldat). (Az egyenértéksúly $CN^-$-re számolva = m/2; Hg(II)-re számolva = m/4.)

1,00 ml 0,01 n nátrium-tioszulfát-oldat 0,13009 mg cianidot ($CN^-$), illetve 0,5016 mg higany(II)-t ($Hg^{2+}$) mér.

## A HIGANY RODANIDOS MEGHATÁROZÁSÁNAK LEHETŐSÉGEI

Az egyik legáltalánosabban használható higanymeghatározási eljárás a higany(II) közvetlen titrálása rodanid mérőoldattal. A disszociáció visszaszorításon alapuló meghatározásnak széles körű alkalmazását csak a halogenidek, cianidok, rodanidok korlátozzák. Többnyire salétromsavas vagy kénsavas oldatokkal dolgozunk. Az optimális savkoncentrációt (kb. 2 m) elég csak közelítőleg betartani. Az indikátorként használt Fe(III)ion-oldatból az ekvivalenciapontban képződő $[Fe(CNS)]^{2+}$ még 0,01 n méretű titrálásoknál is jól észlelhetően jelzi a végpontot. A meghatározást zavaró Hg(I)ionokat — jelenlétükre fekete csapadék $[Hg + Hg(CNS)_2]$ képződése figyelmeztet — előzetesen $KMnO_4$-oldattal Hg(II)-vé oxidáljuk.

A meghatározáshoz alkalmas módon előkészített salétromsavas vagy kénsavas oldat higanytartalma 0,1—100 mg Hg(II)-nek megfelelő mennyiségű lehet. Legcélszerűbb 50 ml össztérfogatú és kb. 2 m salétrom- vagy kénsavas oldatokkal dolgozni. Az oldat halogenideket, cianidot, rodanidot természetesen nem tartalmazhat. A reakcióelegyhez 1 ml 10%-os vas(III)-nitrát indikátort adunk, majd cseppenként annyi 0,1 n kálium-permanganát-oldattal elegyítjük, hogy az oldat maradandóan rózsaszínű maradjon. A permanganát fölöslegét 1—2 csepp 1%-osra hígított hidrogén-peroxiddal vesszük el. A kb. 15°-ra hűtött oldatot a higany mennyiségétől függően 0,1 n vagy 0,01 n rodanid mérőoldattal addig titráljuk, míg a színtelen oldat éppen barnás rózsaszín árnyalatúvá válik. (Egyenértéksúly = m/2.)

1,00 ml 0,1 n rodanid mérőoldat 10,033 mg Hg(II)-t mér.

(Mivel a rodanid mérőoldat faktorát úgyis esetenként kell beállítani ezüst-nitrát mérőoldatra, igen pontossá tehetjük méréseinket,

még 0,01 n méretben is, ha a faktor megállapításához használt és megtitrált oldatokat színösszehasonlítóként használjuk fel.)

*Halogenideket tartalmazó higanykészítmények* rodanid mérőoldattal csak kissé hosszadalmas előkészítés után mérhetők. Ilyen esetben a higanyt higany(II)-szulfidként kell leválasztani. A kiszűrt és gondosan halogénmentesre mosott csapadékot tömény kénsav és tömény hidrogén-peroxid elegyével roncsoljuk el. A kénsavas oldatban, mely most már halogént nem tartalmaz, a higany minden nehézség nélkül megtitrálható. A halogéntartalmú higanykészítmények, valamint a higany(II)-klorid, higany(II)-cianid, higany(II)-oxi-cianid tabletták (hengerkék) higanytartalmát a következőképpen mérhetjük.

A készítményből higanyra nézve mintegy 1%-os oldatot készítünk. Ha az vízben nem oldódik tökéletesen, úgy az oldódást kevés kénsavval vagy sósavval segíthetjük elő. A higanysóoldat 10,00 ml-es részletét kénsavval vagy sósavval gyengén megsavanyítjuk, s mintegy 50 ml-re hígítjuk. A 100 ml-es Erlenmeyer-lombikban levő oldaton addig vezetünk keresztül kén-hidrogén-gázt, míg a leülepedett higany(II)-szulfid (HgS) felett álló folyadék teljesen kitisztult. A higany-szulfidot kisebb papírosszűrőre (7 cm ∅) gyűjtjük, s teljesen halogénmentesre mossuk. A még nedves csapadékot szűrővel együtt 100 ml-es roncsolólombikba juttatjuk, üveggyöngyöt teszünk hozzá, s vigyázva 10 ml tömény kénsavat öntünk rá. Most óvatosan 5—10 ml tömény hidrogén-peroxidot csurgatunk a megbarnult kénsavas oldathoz. A hevesen meginduló reakció elcsendesedése után kis lánggal forraljuk az elegyet. A továbbiakban a roncsolást a már ismertetettek szerint mindaddig folytatjuk, míg az oldat a kénsavgőzök megjelenése után is tovább forralva színtelen marad. A higany-szulfid-csapadék fetárása 4—5 percnél tovább nem tart. A teljesen színtelen és átlátszó kénsavas oldatot lehűtjük, majd vízzel óvatosan hígítjuk, s ismét lehűtjük. A továbbiakban a higanytartalmat a már leírtak szerint határozzuk meg rodanid mérőoldattal.

## A HIGANY KELATOMETRIÁS MEGHATÁROZÁSÁNAK LEHETŐSÉGEI

A közvetlen kelatometriás higanymeghatározás szintén általánosan használható módszer. Előnyét főként a halogenideket is tartalmazó készítmények mérésénél látjuk. A halogenideket ez esetben ugyanis elegendő ezüst-halogenidként leválasztani, s a csapadékot nem is szükséges az oldatból kiszűrni. Az eljárás azon alapszik, hogy Hg(II)-EDTE-komplexnek $p_H = 4—6$-os oldatban is meglehetősen nagy a stabilitása ($\lg K'_{[HgY]^{2-}} = 13,0$) és képződése pillanatszerű, vagyis e reakció közvetlen titrimetriás mérésre alkalmas. A titrálás végpontjának jelzésére a xilenolnarancs és a metiltimolkék fémindikátorok egyaránt használhatók. Előbbivel vörösibolya, utóbbival kék színű komplex képződik. Halogenidek a végpont észlelését bizonytalanná teszik, s ezeket ezüst-nitrát-oldattal választjuk le. [A meghatározáshoz szükséges optimális $p_H$-t ($p_H = 5—6$) hexametilén-tetraminnal biztosíthatjuk.] A továbbiakban a higany már minden nehézség nélkül meghatározható a csapadékos oldatban. Sem a kiválott csapadék, sem az ezüst fölöslege a mérést nem zavarja, mert az ezüst-EDTE, valamint az ezüst-xilenolnarancs, illetve metiltimolkék komplexek igen kis stabilitásúak. Mindössze arra kell ügyelnünk, hogy a csapadék leválása után

haladéktalanul kezdjük meg a titrálást, mert az indikátor szenzibilizálja az ezüst-kiredukálódást.

A meghatározáshoz alkalmas módon előkészített — Hg(I) esetében tökéletesen oxidált — salétromsavas vagy kénsavas, esetleg perklórsavas oldat higanytartalma 0,1—100 mg Hg(II)-nek megfelelő mennyiségű lehet (lásd 1. táblázat). Az oldatot vízzel, a higanytartalomnak meg-

1. táblázat

| A készítmény neve | Az előkészítés módja | |
|---|---|---|
| | rodanidos eljáráshoz | kelatometriás eljáráshoz |
| Fémhigany | Oldás tömény salétromsavban. Az oldódáskor részben Hg(I)-nitrát is képződhet. Ezt permanganáttal oxidáljuk | Oldás tömény salétromsavban. Oxidálás 30%-os salétromsavval forralva |
| Higany(I)-nitrát | Oldás híg salétromsavban, majd permanganát a teljes oxidációig | Oldás és oxidálás 30%-os salétromsavas forralással |
| Higany(II)-nitrát<br>Higany(II)-szulfát | Oldás híg salétromsavban | |
| Higany(I)-klorid | Oldás brómot tartalmazó híg sósavban. A bróm fölöslegét hidrazin-szulfáttal eltávolítani, majd azonos a higany(II)-amido-kloriddal | Oldás híg salétromsav és kevés brómos víz elegyében. A bróm fölöslegét hidrazin-szulfáttal eltávolítva, a klorid ezüst-nitráttal leválasztható |
| Higany(II)-amido-klorid és<br>Higany(II)-klorid | Oldás sósavban. Leválasztás kén-hidrogénnel (HgS). Roncsolás | Híg perklórsavban enyhén melegítve oldani. A kloridot ezüst-nitráttal leválasztani |
| Higany(II)-jodid | | Oldás kálium-jodiddal. A jodidot leválasztani ezüst-nitráttal; kálium-nitráttal főzve tömöríteni. Csak 0,005 m méretben ad jó eredményeket |
| Higany(II)-szulfid | Roncsolás tömény kénsavval és tömény hidrogén-peroxiddal | |
| Higany(II)-cianid és -oxi-cianid | A higany(II)-kloriddal azonos módon | Szilárd kálium-nitrát és tömény kénsav elegyével fülke alatt forralással konvertálni nitráttá (vigyázat! HCN távozik) |
| Szerves higanykészítmények | Roncsolás tömény kénsavval és tömény hidrogén-peroxiddal | |

felelően, 20—100 ml térfogatra hígítjuk, s vagy 4—6 csepp 0,1 %-os vizes xilenolnarancs oldatot, vagy kb. 0,1 g metiltimolkék indikátort juttatunk hozzá. Ezt követően 1—2 g szilárd hexametilén-tetraminnal vagy annak 20%-os oldatával elegyítjük, míg az oldat színe xilenolnarancs esetében ibolyásvörös, metiltimolkék esetében pedig élénk kék színre nem változik ($p_H = 5—6$). Az így előkészített oldathoz addig csurgatunk a higany mennyiségétől függően 0,05, illetve 0,005 m komplexon(III) mérőoldatot, míg az oldat színe, mindkét indikátor esetében, az élénk sárga színbe nem vált át. A színátcsapás különösen híg oldatokban igen éles.

1,00 ml 0,05 m komplexon(III)oldat 10,033 mg Hg(II)-t mér.

*Megjegyzés:* Halogenidtartalmú minták esetében az előkészített oldathoz még az indikátor hozzáadása előtt fölöslegben 2%-os ezüstnitrát-oldatot csurgatunk.

A különböző higanyvegyületek rodanidos, illetőleg kelatometriás méréshez szükséges előkészítéséről az 1. táblázat ad tájékoztatást.

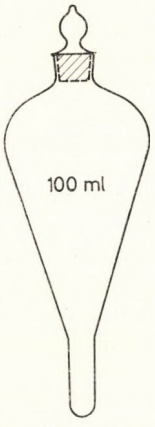
## A HIGANY IZOLÁLÁSA GYÓGYSZERES KÉSZÍTMÉNYEKBŐL

A szervetlen higanysókat, mint a higany(II)-kloridot, higany(II)-amido-kloridot, higany(II)-oxidot a talkummal, bolusszal, cink-oxiddal, bizmutsókkal kevert gyógyszerkészítményekből (hintőporok) híg (kb. 5%-os) savval rázogatva, esetleg enyhén melegítve vonjuk ki. A kioldást addig ismételjük, míg a lecsepegő szűredék kis részletében kén-hidrogénnel higany már nem mutatható ki. A *halogenidet nem tartalmazó* mintákból a higany(II)-oxid oldásához a salétromsavval összerázott, esetleg melegített elegyet ülepedni hagyjuk, s a folyadék tisztáját kis szűrőpapíron megszűrjük. A salétromsavval kioldott, halogenidmentes oldat higanytartalmát a rodanidos titrálással ajánlatos meghatározni. Halogenidet nem tartalmazó mintáknál a mérést még az egyes készítményekben előforduló bizmut vagy cink sem zavarja. Ezekben az esetekben viszont valamennyi fém teljes kioldódásáig kell az eljárást folytatni. Az említett összetételű (higany-bizmut, cink) minták teljes analízisére gyakran a kelatometriás módszer előnyösebb, mert egyetlen bemérésből akár mindhárom komponens is meghatározható (lásd a bizmuttartalmú készítmények analitikájánál, 91. old.). *A halogenidtartalmú higanysók* [higany(II)-klorid, higany(II)-amido-klorid] kioldásához sósavat használunk. Természetesen a rodanidos eljáráshoz a higanyt a már leírt módon szulfidként kell izolálni és elroncsolni. Amennyiben a vizsgálati minta higany(I)-kloridot (kalomelt) tartalmaz, úgy azt kevés brómos víz tartalmú sósavval oldjuk ki. A kén-hidrogénes leválasztás előtt azonban az oldatból a bróm fölöslegét kevés hidrazin-szulfáttal távolítjuk el, különben sok kén válna ki.

Bizmutsók jelenlétében a halogenideket is tartalmazó higanyos készítmények vizsgálata különösen komplikált. Az együttesen leváló bizmut- és higanyszulfid a tapasztalat szerint nem mosható halogenidmentesre. Kísérletileg bizonyított azonban, hogy 18—20%-nál töményebb sósavas oldatból csak a higany(II)-szulfid válik e, ha a bizmut mennyisége a higany és bizmut együttes mennyiségének 5%-át nem
l

haladja meg. A leválott csapadék 20%-os sósavval mosható bizmutmentesre. A bizmutmentes csapadékot viszont vízzel már halogenidmentesre lehet mosni, célszerűen centrifugálással vagy dekantálással. Az ily módon leválasztott HgS nagyon finom eloszlású, és papiroson szinte nem is szűrhető. Ajánlatos a dekantálással vagy centrifugálással mosott csapadékot kevés brómos vízben oldani, majd a bróm fölöslegét hidrazin-szulfáttal elvéve, a higanyt ismételten leválasztani. Az így kapott higany-szulfid jól szűrhető és mosható, s a továbbiakban a kimosott csapadékot már minden nehézség nélkül szűrőpapírral együtt el tudjuk roncsolni (lásd szublimát hengerkék ellenőrzése).

Az itt ismertetett halogenidtartalmú készítmények analízise egyes esetekben egyszerűbbé válhat, ha az előkészítést követően a meghatározást kelatometriásan végezzük. A mintákból a higanysót az 1. táblázatban már ismertetettek szerint perklórsavval vonjuk ki. Kalomel esetében pedig kevés brómos vizet tartalmazó híg salétromsavval jutunk célhoz. A bróm feleslegét az utóbbi esetben is kevés hidrazin-szulfáttal vesszük el. Az említettek szerint eljárva, a bizmut jelenléte nem nehezíti meg a halogenidek eltávolítását, mivel azokat a kelatometriás méréshez ezüst-halogenid-csapadékként választjuk le. Ha csak higanyt tartalmaz a minta, akkor a továbbiakban ezt közvetlenül EDTE mérőoldattal mérhetjük meg az ismertetettek szerint (77. old.).



7. ábra. Centrifugálható választóedény

A kelatometriás eljárás megfelelő segédkomplexképzőkkel kombinálva bizmutot, cinket vagy ólmot is tartalmazó higanyos készítmények analíziséhez is felhasználható. (Ilyen minta analízisét a bizmutkészítmények vizsgálatánál, a 91. oldalon írjuk le.)

A szervetlen higanysók savas kioldása gyorsabb, ha ehhez a 7. ábrán látható centrifugaedényt használjuk.

A mintának pontosan lemért részletét a kb. 100 ml űrtartalmú edényben a megfelelő savval jól összerázzuk, majd lecentrifugáljuk. (Az edényt kis fa vagy műanyag tok segítségével helyezzük a centrifugába.) A folyadék tisztáját kis szűrőpapíron át szűrjük. Ezután újabb savrészlettel rázzuk össze — szükség esetén az edény alján leülepedett részt üvegbottal felkeverjük —, majd ismét lecentrifugáljuk. A kivonást az összes kioldható fémsó teljes kioldódásáig folytatjuk. Az egyesített savas oldatok higanytartalmát a megfelelő helyen leírtak szerint határozzuk meg, akár a rodanidos, akár a kelatometriás mérést választjuk.

A centrifugaedény jó segítséget nyújthat ismeretlen összetételű készítmények analízisében. Márpedig kozmetikumok vizsgálatánál ilyen eset nem is ritka. A centrifugálásos kivonásnál ugyanis a savban nem oldódó alkotórészek az edény csőszerű részében fajsúly szerint fognak elhelyezkedni, s így a sokszor szemmel is jól látható rétegek kvalitatív analízise egyszerűbbé válik.

*Kenőcs vagy paszta állományú készítményeknél, olajos szuszpenzióknál* különösen előnyös a 7. ábrán látható centrifugaedény. A bemért mintát

kloroformmal vagy petroléterrel összerázva a kenőcs-alapanyagot, olajat kioldjuk, s az inkorporált szilárd anyagok ilyenkor is fajsúly szerint az edény csőszerű részében rétegződnek, ami az analízis további menetét igen megkönnyíti.

A higanyvegyületeket a kenőcs-alapanyagoktól kirázásos eljárással is megszabadíthatjuk. Így például higany(II)-amido-kloridot híg sósavval rázhatjuk ki a kloroformban oldott kenőcs-alapanyag (lanolin, vazelin, sztearin) mellől. A kenőcsöt sokszor célszerű először a higanyvegyület feltárása végett, becsiszolt visszafolyóhűtővel ellátott lombikban 30%-os salétromsavval (esetleg sósavval) forralni. Ilyenkor a lehűtött elegyből a kenőcs-alapanyag kifagy, s mellőle a higanysóoldat leönthető. Az eljárást többször megismételve, még a finom eloszlású fémhiganyt is tökéletesen kivonhatjuk az ún. higanykenőcsökből. Szükség esetén (pl. olajos fémhigany-szuszpenziók) úgy is eljárhatunk, hogy a lehűtött elegyből rázótölcsérben a paraffint mintegy 30 ml petroléterrel kioldjuk. A petroléteres oldatot 4 × 10 ml salétromsavas vízzel rázzuk ki. A salétromsavas higanyoldatot minden esetben vízzel megnedvesített szűrőpapíron szűrjük. Ugyanígy járunk el, ha a szuszpenzió bizmutot is tartalmaz, de a bizmutot nem kívánjuk meghatározni. Utóbbi módszerek azonban csak telítetlen szénhidrogéneket nem tartalmazó mintáknál használatosak. A telítetlen szénhidrogének ugyanis higanysók savas oldatával főzve könnyen higanyt addicionálnak, merkurálódnak, s ez higanyveszteséget eredményez.

Gyakori eset, hogy aránylag kis mennyiségű higanyt kell izolálnunk zselatinos masszából (higany-oxi-cianidos zselatingolyók). Ilyenkor a homogenizált minta szükséges mennyiségét, mely néha 20 g-ot is elérhet, 50 ml 10%-os sósavval negyedórán át élénken forraljuk becsiszolt visszafolyó hűtővel ellátott lombikban. A zselatinnak ilyen módon egyszerűbb aminosavakig történő lebontása után a higanyt kén-hidrogénnel már könnyen elkülöníthetjük a jól szűrhető szulfid alakjában. Egyes globulusokban jódozott fenolszármazékok mint a Zn-szozojodol (o-dijód-fenol-p-szulfonsav) mellett viszonylag nagy mennyiségű kálium-jodid is elő szokott fordulni. A képződő jodo-merkuráto-komplex miatt az ilyen mintákból a higanyt a híg hénsavas vagy sósavas hidrolízist követően csak erősen savas oldatból lehet kén-hidrogénnel kvantitatíve leválasztani, 6—8 órán át tartó ismételt kén-hidrogénezéssel.

## HIGANYTARTALMÚ KÉSZÍTMÉNYEK RONCSOLÁSA

A higanymeghatározásoknak az előbbiekben vázolt előkészítő eljárásai nem minden esetben alkalmazhatók. Így nem használható, illetve nagyon hosszadalmas a kivonás, ha aránylag sok növényi anyag (növényi porok, gyanták, balzsamok, viaszok stb. és ezek keverékei) mellől kell a higanyt izolálnunk, vagy ha szerves higanyvegyületek higanytartalmának meghatározásáról van szó.

A higanytartalmú anyagok roncsolására az irodalomban többféle eljárás is található. Ezek közül legalkalmasabbnak az előkészítő eljárásokkal foglalkozó fejezetben (67. old.) már részletesen tárgyalt tömény

kénsavas—tömény hidrogén-peroxidos roncsolás bizonyult, mert — miként ezt számtalan kísérlet is bebizonyította — ez az eljárás a leggyorsabb, s emellett általánosan alkalmazható. Megbecsülendő előnye, hogy ezzel az eljárással viszünk be legkevesebb idegen anyagot a reakcióelegybe.

A halogéneket, cianidot, cianátot, rodanidot *nem tartalmazó* szerves higanyvegyületből vagy organikus tartalmú higanykészítményből kb. 0,1 g higanynak megfelelő mennyiségű mintát mérünk be a meghatározáshoz. A por állományú készítményeket kis papirostokban, a kenőcsöket cellofán fólián vagy kis üvegedényben mérjük le. (A bemérés részleteit az előkészítő eljárásokkal foglalkozó fejezet ismerteti, 67. old.) A roncsolást kevés szerves anyag esetében 3—5 ml tömény kénsav és elegendő mennyiségű tömény hidrogén-peroxid elegyével végezzük, a szerves anyagok roncsolásával foglalkozó fejezetben leírtak szerint (67. old.). A roncsolás befejeztével a teljesen tiszta és átlátszó forró kénsavas oldatból lehűtéskor gyakran fehér higany(II)-szulfát válik ki, mely az oldat vízzel való meghígításakor tisztán és maradék nélkül oldódik. A kb. 30 ml vízzel meghígított és lehűtött oldat higanytartalmát általában a rodanidos módszer szerint szokás meghatározni.

Az itt leírtak szerint készítjük elő a meghatározáshoz a higanytapaszt (Collemplastrum hydrargyri) is. Egy-egy meghatározáshoz 5—10 mg higanynak megfelelő mennyiséget (1—2 $cm^2$) mérünk le a tapaszt fedő mullszövettel együtt. Előfordul, hogy a kaucsuktapasz grafitot is tartalmaz, ami roncsoláskor sötétszürke porként marad vissza a kénsavas oldatban, de ettől eltekintünk.

Gyógyszeres keverékekben igen gyakran fordulnak elő különböző higany-halogenidek. A fentiekben ismertetett roncsolási eljárás a higany-halogenidek illékonysága miatt nem lesz alkalmas. Ilyen esetben az előkészítő eljárásokkal foglalkozó fejezetben (66. old.) látható desztilláló készülékben, vagyis zárt rendszerben kell roncsolni. Az említett készülék hiányában más hasonló csiszolatos desztilláló készülék is jól használható.

A mintákból szintén 0,05—0,10 g higanynak megfelelő mennyiségeket mérünk le a már említett módon, de a szerves anyag mennyisége az 1—2 g-ot ne haladja meg. A roncsoláshoz használt készülék csiszolatait tömény kénsavval kenjük meg, szedőként pedig 100—200 ml-es Erlenmeyer-lombikot használunk, melybe eleve 10—15 ml vizet öntöttünk. A készülék hűtőcsövének vége a roncsolás egész ideje alatt a szedőben levő folyadékba érjen. A roncsolandó anyagokhoz általában 10 ml tömény kénsav elegendő. A tömény hidrogén-peroxidot a készülék csapos tölcsérén át 3—5 ml-es részletekben csurgatjuk a kénsavas elegybe. A roncsolást óvatos melegítéssel, illetőleg a szükséges mennyiségű hidrogén-peroxid adagolásával a már ismertetettek szerint végezzük. A roncsolás befejezése után a készülék kis tölcsérén kevés vizet csurgatunk a kénsavhoz, s azt is ledesztilláljuk. Ily módon öblítjük át a desztilláló feltétet, illetőleg a hűtő csövét. A roncsolás

az anyagtól függően félóránál több időt alig vesz igénybe. A szedőben összegyűlt folyadék bomlatlanul átdesztillált hidrogén-peroxidot, higany-halogenideket, zsírokat és zsírsavakat tartalmaz. A rendszerint zavaros folyadékot a hidrogén-peroxid elbontása végett brómmal elegyítjük, s azzal legalább ½—1 órán át reagáltatjuk. A bróm fölöslegét hidrazin-szulfáttal távolítjuk el. A folyadékot ezután rázótölcsérbe öblítjük át, és a zsírsavakat háromszor 10 ml kloroformmal kirázzuk. Az egyesített kloroformos kivonatokat két ízben 5—5 ml vízzel visszarázzuk. A kirázott vizes oldatot, a mosóvíz részleteket és a roncsoló készülék lombikjában visszamaradt kénsavas oldatot egyesítjük. Előzőleg célszerű meggyőződnünk arról, hogy a kénsavas oldat hidrogén-peroxidot nem tartalmaz. Ezért néhány csepp brómos vízzel elegyítjük, melyet azután néhány kristályka hidrazin-szulfáttal távolítunk el. Amennyiben a higanyt a rodanidos módszerrel kívánjuk meghatározni, az egyesített oldatokból kén-hidrogénnel választjuk le. A leszűrt és halogénmentesre mosott higany-szulfidot a már ismertetettek szerint roncsoljuk és kezeljük tovább (79. old.). A kelatometriás meghatározást, hacsak nem túl sok halogenidet tartalmaz a minta, szintén eredményesen lehet használni. Ez esetben a kén-hidrogénes leválasztás természetesen elhagyható.

A kis mennyiségű szerves higanyfertőtlenítőkkel konzervált gyógyszeres oldatok vizsgálatához a legcélszerűbb a már ismertetett (68. old.) „fordított roncsolással" mineralizálni, mivel itt nagyobb oldatmennyiségeket használunk egy-egy meghatározáshoz. Ilyenkor a roncsolandó oldatot adagoljuk a roncsolólombikban levő forró tömény kénsav és tömény hidrogén-peroxid elegyéhez. Így kis részletekben adagolva aránylag rövid idő alatt akár több száz ml oldat is habzásmentesen elroncsolható.

A higanytartalmú gyógyszerrel kezelt vagy higanymérgezésben szenvedő szervezetből származó vizeletben mindig található higany. Ezért feladatként szerepelhet sokszor egészen kis mennyiségű higanynak a meghatározása pl. vizeletből. Ha a meghatározandó higany várható mennyisége oly nagy, hogy az titrimetriásan is mérhető, akkor itt is először az organikumokat roncsoljuk el. Az organikus anyagot tartalmazó híg és melegítéskor erősen habzó oldatokat (mint pl. a vizelet vagy gyomorváladék stb.) szintén a „fordított roncsolással" lehet eredményesen mineralizálni.

## IRODALOM

1. Schulek E.—Flóderer I.: Gyógyszerül használt higanyvegyületek meghatározása gyógyszeres készítményekben. Magy. Gyógysz. Tud. Társ. Ért. (Acta Pharm. Hung.) **10,** 147 (1934). — 2. Schulek, E.—Flóderer, I.: Bestimmung des Quecksilbergehaltes von arzneilichen Quecksilberpräparaten. Z. anal. Chem. **96,** 388 (1934). — 3. Schulek, E.—Stasiak: Beiträge zur Wertbestimmung der Quecksilberoxycyanid- und Quecksilbercyanidpastillen. Arch. Pharm. **266/38,** 638 (1928). — 4. Schulek E.—Rózsa P.: A felkent tapaszok (collemplastrumok) kémiai vizsgálata. Gyógysz. Évkönyve, 1939. — 5. Schulek, E.—Rózsa, P.: Chemische Untersuchung von Collemplastris (Heftpflastern). Pharm. Zentralhalle **80,** 289 (1939). — 6. Přibil R.—Kőrös E.: Higanyvegyületek higanytartalmának komplexometriás meghatározása. Acta Pharm. Hung. **27,** 1 (1957). — 7. Přibil R.—Kőrös E.—Barcza L.:

Higanyvegyületek higanytartalmának komplexometriás meghatározása II. Szervetlen higanyvegyületek meghatározása. Acta Pharm. Hung. **27**, 145 (1957). — 8. PŘIBIL R.—KŐRÖS E.—BARCZA L.: Higanyvegyületek higanytartalmának komplexometriás meghatározása III. Szerves higanyvegyületek meghatározása. Acta Pharm. Hung. **27**, 243 (1957). — 9. LASZLOVSZKY, J.—BARCZA, L.—KŐRÖS, E.: Anwendung der Komplexometrie in der pharmazeutischen Analyse. Ann. Univ. Sci. Eötvös Sec. Chim. **2**, 277 (1960). — 10. PŘIBIL, R.—KŐRÖS, E.—BARCZA, L.: Die komplexometrische Bestimmung des Hg-Gehalts von Quecksilberverbindungen. Pharm. Zentralhalle **100**, 522 (1961).

# A BIZMUTTARTALMÚ GYÓGYSZERKÉSZÍTMÉNYEK VIZSGÁLATA

A belső fertőtlenítő és adsztringens hatású bázisos bizmut-nitrát, bázisos bizmut-gallát, bázisos bizmut-szalicilát, bizmut-tannát, ritkábban bázisos bizmut-karbonát, osztatlan és osztott porok formájában, valamint tablettákban fordul elő. E készítményekben a bázisos magnézium-karbonát, magnézium-oxid, nátrium-bikarbonát, néha növényi drogok pora, pl. Frangulae cortex, Calami rhizoma (Pulvis neutracidus, Pulvis obstipans, Pulvis Doveri cum bismutho), más esetben aktivált szén a leggyakoribb kísérő hatóanyagok. Megfelelő emulgensekkel eloszlatva, az említett vegyületek — ma már ritkábban ugyan — mixtúrákban is megtalálhatók. Ezek vizsgálatánál viszonylag nagyobb mennyiségű szirupra, mézgákra (Mucilago gummi arabici) is kell számítanunk (pl. Suspensio bismuthi subsalicylici pro infante).

A bázisos bizmut-nitrát, bizmut-gallát, valamint néha a már ritkábban használt bizmut-oxi-jodo-gallát megtalálható a nodus haemorhoidalis kezelésére rendelt kúpokban, kenőcsökben. E készítményekben a szokásos alapanyagokon kívül rendszerint különböző helyi érzéstelenítők, így kokain, norkain, prokain vagy más p-amino-benzoesav-észterek, néha kámfor, illóolajak, sőt antibiotikumok is szerepelnek kísérő hatóanyagként (Suppositorium ad nodum, Suppositorium haemorrhoidale, Nodicid).

A bőrgyógyászatban, felületi sebkezelésekben a legtöbb bizmutvegyületet ma is szívesen használják (Bizmutszubgallát sebhintőpor, Dermaforine sebhintőpor, Sparsorium ichthyoli, Unguentum lidocaini ad rhagades, Sparsorium infantum). A szulfon-amidokat tartalmazó sebhintőporok megjelenése előtt főleg a bázisos bizmut-gallátnak (Dermatol, „szagtalan jodoform") jutott ezen a téren jelentős szerep. Ma főleg a csecsemők testápolásához használt testhintőporoknak gyakori alkotórésze, többnyire cink-oxid, talkum, esetleg bórsav hatóanyagok mellett. A sebkezelésben régebben hintőpor vagy kenőcs formájában szívesen használták a bizmut-tribróm-fenolátot.

A bizmutsók közül különösen a bázisos bizmut-nitrát, bizmut-karbonát és a bizmut-oxi-klorid gyakori alkotórészei a kozmetikai hámlasztó kenőcsöknek, rázókeverékeknek. E készítményekben többnyire higany(II)-amido-kloriddal együtt fordulnak elő, de cink-oxidra, esetleg keményítőre is kell számítani.

Az itt említett és többnyire magisztrális gyógyszerrendelésben előforduló gyógyszerformák mellett parenteralis kezelésre alkalmas bizmutinjekciók is készülnek. Az ellenőrzésük szempontjából fontos, hogy ezek többnyire olajos injekciós oldatként, pl. a Medobis (diallil-ecetsavas bizmut), esetleg olajos szuszpenzióként (bizmut-szubszalicilát injekció) kerülnek felhasználásra.

A különböző, s meglehetősen változatos gyógyszerformákban megjelenő bizmutvegyületek — csekély kivételtől eltekintve — kémiai képlettel nem pontosan jellemezhetők. A szervetlen készítmények többnyire bázisos sók, s így összetételük erősen függ az előállítás körülményeitől. De ugyanígy elég tág határok közt ingadozik a szerves bizmutkészítmények bizmuttartalma is, melyek tulajdonképpen szerves bizmutkomplexek. Ez magyarázza azt is, hogy a gyógyszerkönyvek e készítmények bizmuttartalmában viszonylag nagy ingadozást engednek meg. Éppen ezért összetett készítmények ellenőrzésekor — gyári és magisztrális készítésűek esetén egyaránt — akkor járunk el helyesen, ha a készítményhez felhasznált bizmutvegyületből is veszünk mintát. Az eredmények helyes kiértékeléséhez ugyanis elengedhetetlenül fontos az alapanyag bizmuttartalmát pontosan megállapítani.

## A BIZMUT IZOLÁLÁSA GYÓGYSZERES KÉSZÍTMÉNYEKBŐL

A bizmutkészítmények ellenőrzésénél, minősítésénél mind analitikai, mind gyógyhatás szempontjából szintén a bizmuttartalom megállapítása a leglényegesebb. A higanyvegyületekhez hasonlóan, e vizsgálatoknál is először a bizmutot kell izolálni szervetlen vegyületként, éspedig lehetőleg nitrátként. Könnyebbséget jelent, hogy a szerves bizmutsók közül is a legtöbb ásványi savakkal megbontható, illetőleg oldható, pl. kb. 30%-os salétromsavban. A kapott salétromsavas oldatban a bizmutot már viszonylag egyszerű a szerves komponenstől elválasztani. Kétféle megoldás is áll rendelkezésünkre. Vagy a bizmutot választjuk le ammónium-karbonáttal; vagy a szerves anyagot rázzuk ki a bizmut mellől éterrel, illetőleg kloroformmal. Éteres, illetőleg kloroformos kirázással könnyen bontható salétromsavas közegben pl. a bizmut-tribróm-fenolát, a -szalicilát, továbbá a Medobis is. A bizmut-tribróm-fenolát lúgos főzéssel is megbontható, mert a kivált csapadék mellől fenolátként a tribróm-fenol kioldódik.

Az említett lehetőségek összetett készítményeknél csak annyiban módosulnak, hogy valamennyi savban oldható alkotórészt teljesen fel kell oldani.

A készítményekből egy megfelelő nagyságú hengerpohárba 0,1—0,2 g bizmutnak megfelelő mennyiséget mérünk. (A szuszpenziókat, bemérés előtt gondos rázogatással homogenizáljuk.) Ezután 5 ml 30%-os salétromsavval gyakori kevergetés közben vízfürdőn addig melegítjük, míg az olajos részek átlátszók lesznek. Az olajat 10 ml petroléterrel vagy kloroformmal feloldjuk, és az egész elegyet kvantitatíve rázótölcsérbe visszük át. A bizmutot tartalmazó vizes fázist leengedve

nedves papíron megszűrjük, a rázótölcsérben visszamaradt olajat (oldószerben oldva) háromszor 5 ml meleg híg salétromsavval rázzuk ki. A kirázáshoz használandó salétromsav részletekkel azonban előzőleg a hengerpoharat öblítjük ki. A híg salétromsavas oldatokat egyesítve, a bizmuttartalmat valamelyik módszerrel meghatározzuk.

Kenőcsökből, kúpokból, olajos szuszpenziókból gyakran célszerűbb először a zsíros anyagokat valamilyen oldószerrel eltávolítani. Hasonlóan a higanymeghatározásoknál leírtakhoz, a készítmény megfelelő mennyiségét ez esetben is a 7. ábrán látható centrifugaedényben petroléterrel vagy kloroformmal többször összerázzuk és ülepedni hagyjuk, esetleg lecentrifugáljuk, majd az oldószert a szilárd üledékről dekantáljuk. Ez a megoldás sok esetben még a teljes roncsolásnál is célravezetőbb, a kenőcsanyagok roncsolása ugyanis néha eléggé hosszadalmas művelet.

Egyes esetekben (pl. olajos szuszpenziók, bizmut-szalicilát injekció ellenőrzésénél) elegendő petroléterrel az olajat kioldani, s a visszamaradt hatóanyag mennyiségét már egyszerű súlyméréssel is pontosan megállapíthatjuk.

A pontosan ismert súlyú kisebb főzőpohárban lemért injekció-részletből (kb. 5 g) mintegy 30 ml-es oldószer-részletekkel oldjuk ki az olajat. A petroléteres oldat tisztáját a leülepedett hatóanyagról kis szűrőpapiroson át szűrve óvatosan öntjük le, ügyelve, hogy hatóanyag ne jusson a szűrőbe. A szűrőt előzetesen 105°-on kis szelencében ki kell szárítani, és meg kell mérni. A kioldást annyiszor ismételjük, mig az utolsó petroléteres folyadék óraüvegen elpárologtatott 1 ml-es részlete maradékot már nem hagy. A főzőpohárból a visszamaradt petrolétert vízfürdőn elűzzük, majd 105°-on állandó súlyig szárítjuk és mérjük. Ha a papirosszűrőre hatóanyag jutott volna, úgy azt is 105°-on megszárítjuk és megmérjük, majd számításba vesszük.

## BIZMUTKÉSZÍTMÉNYEK RONCSOLÁSA

Az egyes szerves bizmutvegyületek mineralizálására tapasztalat szeszint a leggyorsabb és egyben legáltalánosabb roncsolás a tömény kénsav—tömény hidrogén-peroxid elegyével végzett mineralizálás. Számos bizmutkészítmény már 30%-os salétromsavval és esetleg kevés hidrogén-peroxiddal melegítve is elroncsolódik, bár egyesek nem teljesen. Így pl. a bizmut-szalicilátot salétromsavval roncsolva pikrinsav keletkezik, mely a további salétromsavas kezelésnek ellenáll. Hasonlóképpen nitroszármazékok képződnek a bizmut-tribróm-fenolát salétromsavas roncsolásakor is. Ezért a nitrálódásra hajlamos szerves készítmények esetében helyesebb, ha előzetesen a szerves komponenst a salétromsavas oldatból kirázzuk, és csak ezután füstöljük le a maradékot 30%-os salétromsavval.

A szerves vagy akár szervetlen bizmutsókat tartalmazó *kenőcsmintákat* tömény kénsav és tömény hidrogén-peroxiddal elroncsolni sokszor hosszadalmas művelet, és főleg nagy mennyiségű hidrogén-peroxidot igényel. A kenőcs-alapanyagok ugyanis többnyire igen ellenállók a tömény kénsavval szemben. A roncsolást néha még különböző kátrányok, gyanták stb. nehezítik meg, melyek szintén előfordulnak egyes készítményekben (Dermasept kenőcs). Amennyiben tehát kenőcsöket, kúpokat vagy olajos oldatokat kívánunk teljes roncsolásnak alávetni, úgy célszerű a roncsolást előbb

30%-os salétromsavval bevezetni. A salétromsav a zsíros anyagokat a kénsav számára könnyebben oxidálhatóvá teszi. A bizmuttartalmú kenőcskészítményeket tehát szintén a roncsolással foglalkozó fejezetben (68. old.) leírt salétromsav—tömény kénsav—tömény hidrogén-peroxidos roncsolással célszerű mineralizálni.

Kenőcsök előkészítésénél eljárhatunk úgy is, hogy a mintát kis pohárban kb. 10 ml 30%-os salétromsavval óvatosan melegítjük, majd rázótölcsérbe mossuk, és 10 ml kloroformmal kirázzuk. A vizes fázist roncsolólombikba bocsátjuk, és a kloroformos részt még legalább háromszor 15 ml 30%-os salétromsavval kirázzuk. A roncsolólombikban összegyűjtött salétromsavas oldatokat betöményítjük, majd az esetleg még visszamaradt kevés organikumot tömény kénsav és tömény hidrogén-peroxid elegyével elroncsoljuk.

## ANALITIKAI MÓDSZEREK A BIZMUT MEGHATÁROZÁSÁRA

A különböző analitikai módszerek közül a kelatometriás bizmutmeghatározás használható a legelőnyösebben, és manapság ez a legelterjedtebb. Emellett egyes esetekben még mindig előnyös lehet a $Bi_2O_3$ formában való mérés.

### BIZMUTMEGHATÁROZÁS SÚLY SZERINTI MÉRÉSSEL, MINT $Bi_2O_3$

A súly szerinti mérésre igen alkalmas $Bi_2O_3$ jól mérhető súlyállandó bizmutvegyület, mely igen könnyen képződik a legtöbb szervetlen és szerves bizmutvegyület hevítésekor. Érthető tehát, hogy a $Bi_2O_3$-dá való kiizzítás mint kvantitatív mérés igen régóta használatos.

A szervetlen sók közül a nitrát, bázisos nitrát, karbonát közvetlenül oxiddá izzítható. Izzítással a legtöbb szerves bizmutvegyület is bizmut-trioxiddá alakítható. Mivel a szerves készítmények hevítéskor meggyulladnak, célszerű a mintát kezdetben kis lánggal melegíteni, nehogy a heves égésnél mechanikusan veszteség álljon elő. Égés közben a szén fémbizmutot redukálhat ki, ezért kihűlés után az izzítási maradékot pár csepp tömény salétromsavval lefüstöljük, és újra kihevítve mérjük. A bizmut-oxi-jodo-gallát, tribróm-fenolát, tetrabróm-pirokatechninát (Noviform) elégetésekor az eltávozó jód-, illetve brómgőzök szintén magukkal ragadhatnak az anyagból is egy keveset. Célszerűbb tehát ezekből a vegyületekből a szerves részt salétromsavas közegben, pl. kloroformmal előzetesen kirázni. A salétromsavas oldatot bepárologtatjuk, és az így visszamaradt bizmut-nitrátot már kihevíthetjük. Ha a salétromsavas oldat térfogata nagy, és emiatt a bepárologtatás sok időt venne igénybe, úgy is eljárhatunk, hogy az oldatból a bizmutot ammónium-karbonáttal bázisos bizmut-karbonátként leválasztjuk, majd az így kapott csapadékot fogjuk szűrés és mosás után kiizzítani.

Az oxidként való mérésnek egyetlen hátrányos tulajdonsága, hogy a kiizzított $Bi_2O_3$ tömény savakkal sem távolítható el maradék nélkül az izzítótégelyből. A $Bi_2O_3$-ként végzett meghatározás eredményénél azt is figyelembe kell venni, hogy ez a módszer nem specifikus, mivel a bizmut-oxiddal minden nem illékony anyagot együtt mérünk. Az eljárás tehát éppoly kevéssé specifikus, mint az izzítási maradék meghatározása.

## BIZMUTMEGHATÁROZÁS SÚLY SZERINTI MÉRÉSSEL, MINT $BiPO_4$

A kelatometriás bizmutmérés felfedezése előtt a gyógyszerellenőrzésben a $BiPO_4$-csapadék alakjában való mérést is használták. A $BiPO_4$ jól szűrhető, mosható és kellő mértékben oldhatatlan csapadék, mely hevítéskor sem ég bele a tégelybe. E csapadék sztöchiometrikus leválasztásának egyetlen feltétele a megfelelő $p_H$. (A módszer részleteit és kritikáját illetően a Ph. Hg. V. I. 106. oldalon és az idézett irodalomban leírtakra [3, 4] utalunk.)

## A BIZMUT KELATOMETRIÁS MEGHATÁROZÁSA

A bizmutkészítmények mennyiségi meghatározására a legelőnyösebben használható analitikai módszer a közvetlen kelatometriás titrálás. A bizmution ugyanis jól disszociáló sói (nitrát, szulfát) oldatában már $p_H = 0{,}7$—$1{,}5$-nél az EDTE-vel pillanatszerűen reagál, és igen stabilis komplexet képez. A meghatározás optimális $p_H$-tartománya $p_H = 2$—$3$; $p_H = 3$ fölött ugyanis már megindul a bizmut hidrolízise. Az oldatból a hidrolízis miatt kicsapódott bázisos bizmutsó az EDTE-vel lassan reagál. A titrálás végpontjának jelzésére a trifenil-metán típusú fémindikátorok alkalmasak. Tapasztalat szerint a pirokatechinibolya, a xilenolnarancs és metiltimolkék egyaránt jól használhatók. Az indikátorok oxidálószerekre érzékenyek. (A pirokatechinibolya egyébként redoxiindikátorként is használható.) Ezért különösen a roncsolásos előkészítésnél fontos, hogy a peroxid vagy a nitrogén-oxidok utolsó nyomait is kiforraljuk. Fontosnak tartjuk külön kiemelni, hogy a halogenidek a végpont észlelését erősen zavarják, mert jelenlétükben a hidrolízis veszélye miatt $p_H = 2$-nél savasabb oldatban kell dolgoznunk. A $p_H$ csökkenésével viszont az indikátor színváltása erősen veszít az érzékenységéből. Ezért szinte szabályként kell szem előtt tartani, hogy a *kelatometriás bizmutméréssel jó eredményt csak halogenidmentes oldatokban érhetünk el.*

Az előkészítés folyamán az oldáshoz soha sem szabad sósavat használni. A halogenidtartalmú készítményekből pedig vagy a már ismertetett salétromsavas lefüstöléssel, vagy tömény kénsav—tömény hidrogén-peroxiddal roncsolva távolítjuk el a halogenideket. A halogenidek ezüstsóik formájában leválaszthatók, mivel a kelatometriás mérést — éppúgy, mint a higanymeghatározásnál — sem az ezüstionok, sem a képződött ezüst-halogenid-csapadék nem zavarják. Utóbbi lehetőséget még a higany és bizmut egymás melletti mérésére is fel lehet használni. A bizmut közvetlen kelatometriás

mérésének további előnye, hogy valamennyi kétértékű fém jelenlétében elvégezhető. Ezt a lehetőséget jól ki lehet használni, bizmut-higany, bizmut-ólom, bizmut-cink egymás melletti meghatározásához, ami számos hintőpor- és kenőcskészítmény analízisét egyszerűsíti le. Amennyiben a vizsgálat során csak a bizmuttartalmat kívánjuk meghatározni, az alábbi legáltalánosabban használható eljárás szerint célszerű dolgozni.

A vizsgálandó bizmutkészítményekből 100 mg Bi-nak megfelelő mennyiséget mérünk roncsolólombikba, és azt (a 67. oldalon leírtak szerint) tömény kénsavval és tömény hidrogén-peroxiddal elroncsoljuk. Amennyiben csak valamelyik szerves bizmutvegyületet, s nem összetett készítményt vizsgálunk, a roncsoláskor 1—2 ml tömény kénsav s 2—5 ml tömény hidrogén-peroxid rendszerint elegendő, a roncsolás pedig nem igényel hosszabb időt pár percnél. Összetett készítményeknél — különösen, ha kenőcsökről van szó — a salétromsav, tömény kénsav—tömény hidrogén-peroxidos roncsoló elegy a célravezető (68. old.). A mineralizálás befejeztével az oldatot a kénsavgőzök megjelenéséig forraljuk, majd hűlni hagyjuk. Hűlés közben, de legtöbbször már a forraláskor bizmut-szulfát válik ki. A kihűlt kénsavas oldatot kb. 20 ml desztillált vízzel hígítjuk. A kivált bizmut-szulfát oldódását a heves hőfejlődés is elősegíti. Ha a titrálást nem akarjuk a roncsolólombikban végezni, úgy a meghígított kénsavas oldatot vízzel titrálólombikba öblítjük. Ezután a lehűtött kénsavas oldathoz tömény ammóniaoldatot csepegtetünk mindaddig, amíg a becseppenés helyén képződő csapadék az elegyítéskor már csak nehezen tűnik el. A tömény ammóniaoldatot célszerű csapos pipettából vagy büretából csepegtetni. A felmelegedett oldatot időnként lehűtjük (hidrolízis), és csak ezután semlegesítünk tovább. Ha ilyenkor csapadék képződne, azt késedelem nélkül 2—3 ml 30%-os salétromsavval feloldjuk. Amikor már a sav zömét lesemlegesítettük, az indikátort is hozzáadjuk (0,1%-os vizes pirokatechinibolya- vagy xilenolnarancs-oldatból 4—6 cseppet, metiltimolkékből pár cg-ot). Az oldathoz ezután még addig csepegtetünk híg ammóniaoldatot, amíg az élénkkék, illetőleg xilenolnarancs esetében ibolyásvörös színűvé válik. Ezzel az oldat hidrogénion-koncentrációját az optimálisra állítottuk be. Ezután a várható bizmuttartalomtól függően 0,05, illetve 0,005 m EDTE mérőoldattal addig titrálunk, amíg a folyadék színe kékből, illetve ibolyásvörösből mindhárom indikátor esetében aranysárgába vált át. A titrálás során termelődő sav miatt a végpont felé az oldat pirokatechinibolya és metiltimolkék esetében ibolyáskék színűvé válik. Az indikátor színátcsapása érzékenyebbé tehető, ha az oldatot ammóniával ismét kék színre állítjuk be. (Vigyázzunk arra, hogy ne lúgosítsuk túl! Ilyenkor az oldat kissé opálos, és pirokatechinibolya esetében zöldeskék színű lesz.)

1 ml 0,05 m EDTE-oldat 10,45 mg Bi-ot jelez.

Az itt leírt roncsolási eljárást alkalmazzuk az organikus bizmutkészítményekhez is. Ez az eljárás vált be a bizmut-oxi-klorid (BiOCl) esetében is a titrálást zavaró kloridion eltávolítására. A roncsolás előtt

a bizmut-oxi-kloridot 1—2 ml 20%-os sósavban oldjuk, mert különben az anyag a tömény kénsavtól összecsomósodik.

A bizmut-tribróm-fenolátot 1—2 ml tömény salétromsavval kezdjük roncsolni, majd tömény kénsavval, tömény hidrogén-peroxiddal folytatjuk a roncsolást.

A szervetlen bizmutsók, így a bázisos bizmut-nitrát és a bázisos bizmut-karbonát esetében a roncsolás helyett az anyagokat enyhe melegítéssel 3—4 ml 30%-os salétromsavban oldjuk, majd vízzel meghígítva az oldat hidrogénion-koncentrációját a már ismertek szerint beállítjuk, és az oldatot megtitráljuk.

## A BIZMUTTARTALMÚ KENŐCSÖK, OLAJOS INJEKCIÓK, SZERVES BIZMUTVEGYÜLETEK MEGHATÁROZÁSA ELŐZETES RONCSOLÁS NÉLKÜL, KÉTFÁZISOS TITRÁLÁSSAL

A bizmut izolálásának különböző lehetőségeinél már említettük, hogy a legtöbb szerves bizmutvegyület voltaképpen bizmutkomplex, mely salétromsavval megbontható. Amennyiben a szabaddá tett szerves komponens víznél nagyobb fajsúlyú szerves oldószerben, pl. kloroformban jól oldódik, úgy lehetőség nyílik a vizes fázisban visszamaradt bizmut mennyiségének kelatometriás meghatározására „kétfázisos" titrálással. Ily módon a bázisos bizmut-szalicilátot, a bizmut-tribróm-fenolátot, illetőleg valamennyi olyan szerves bizmutkészítményt, melynek az organikus komponense kloroformmal vagy szén-tetrakloriddal kioldható, előzetes roncsolás nélkül, két fázisban közvetlenül titrálhatjuk kelatometriásan. Ezt a közvetlen meghatározást elvégezhetjük mind az említett vegyületekkel, mind a salétromsavban oldódó szervetlen késztményekkel (leszámítva a bizmut-oxi-kloridot és a bizmut-foszfátot) akkor is, ha olajos oldatban szuszpendálva vagy kenőcs-alapanyagban (lanolin, vazelin, viasz, kakaóvaj stb.) eloszlatva kerülnek vizsgálatra. A bizmutmeghatározást ugyanis savas közegben végezzük el, tehát a zsírsavak elszappanosodása semmiképpen sem következhet be. Éppen a zsírsavak miatt a semleges vagy gyengén lúgos közegben végzendő komplexonos mérések csakis el nem szappanosítható kenőcsanyagok mellett (vazelin, paraffin) adnak jó eredményeket.

A kétfázisos titráláshoz a meghatározandó szerves vegyületet, olajos injekciót vagy kenőcsöt alkalmas módon 100 ml-es becsiszolt dugós titrálólombikba mérjük. A mintához 5—10 ml 30%-os salétromsavat és 10 ml kloroformot juttatunk, s az elegyet élénken rázogatjuk, míg a minta a vizes, illetőleg kloroformos fázisban feloldódik. Az elegyet 40—50 ml vízzel hígítjuk, majd az indikátort is hozzáadjuk (lehetőleg metiltimolkéket vagy pirokatechinibolyát). Szükség esetén az oldat $p_H$-ját 10%-os ammóniával a már ismert módon beállítjuk. (Az ammóniát óvatosan adagoljuk, nehogy helyileg kevés ammóniaszappan képződhessen a zsírsavakból.) Az így előkészített kétfázisú elegy vizes fázisában a bizmutot már minden nehézség nélkül megtit-

rálhatjuk. A végpont felé célszerű az elegyet alaposan összerázni, s csak akkor fejezzük be a mérést, ha a kisárgult oldat élénk rázogatásra sem kékül már vissza.

## BIZMUT KELATOMETRIÁS MEGHATÁROZÁSA HIGANY, VALAMINT MÁS KÉTÉRTÉKŰ FÉMEK (CINK, ÓLOM) MELLETT

Bizmut és higany gyakran fordul elő együtt gyógyszerkészítményekben. Ugyancsak gyakori feladat a bizmut és cink, bizmut és ólom egymás melletti meghatározása. E fémek EDTE-vel, illetőleg rodaniddal képezett komplexeinek eltérő stabilitását, még inkább azok eltérő $p_H$-érzékenységét, igen jól fel lehet használni elválasztás nélküli meghatározásokhoz. A Bi-EDTE-komplex az alacsony $p_H$-ra annyira nem érzékeny, hogy még $p_H = 0{,}7-1{,}5$ oldatokban is közvetlenül mérhető komplexonnal, az összes kétértékű fém mellett, a higany kivételével. A higany(II)-rodanáto komplexe az adott $p_H$-viszonyok mellett is szintén állandó annyira, hogy a bizmut közvetlenül mérhető mellette (pl. metiltimolkék indikátort használva jelzőként). A bizmut az adott körülmények között ugyanis gyakorlatilag nem képez rodaniddal stabil komplexet.

### *A bizmut és higany meghatározása elválasztás nélkül*

*Halogenideket nem tartalmazó minta* esetében a salétromsavas vagy kénsavas oldatban első lépésként a higanyt titráljuk meg rodanid mérőoldattal vas(III)-nitrát indikátor mellett. A titrálás befejeztével további 20—30% fölöslegben rodanid mérőoldatot csurgatunk az oldatba, amikor a higany $[Hg(CNS)_4]^{2-}$ komplexévé alakul. Ezt követően az élénkvörös színű elegybe kevés aszkorbinsavat szórunk, mely a vas(III)-at leredukálja, és az oldat elszíntelenedik. A színtelen oldatba kevés metiltimolkék indikátort szórunk, szükség esetén pár csepp ammónium-hidroxiddal beállítjuk a megfelelő kémhatást, majd az oldat bizmuttartalmát EDTE mérőoldattal meghatározzuk. Az eljárás 0,05, illetve 0,005 m méretben egyaránt jól használható.

Az alábbi módszert a halogenidek nem zavarják, de csak 0,005 m méretben célszerű használni.

Az esetleg *halogenideket is tartalmazó* salétromsavas oldatban először a higany(II)-t 20—30% fölöslegben vett rodaniddal rodanáto komplexévé alakítjuk. Emellett a bizmut közvetlenül megtitrálható metiltimolkék indikátort használva jelzőként. A titrálás befejeztével ezüst-nitrát fölöslegével (2%-os ezüst-nitrát-oldattal) a halogenideket és a rodanidot leválasztjuk, s így a $[Hg(CNS)_4]^{2-}$ elbomlik. Az oldat kémhatását 20%-os hexametilén-tetramin-oldattal $p_H = 5-6$-ra beállítjuk. Ilyenkor a bizmuttitrálás befejezésekor kisárgult oldat ismét kék színű lesz, mivel az indikátor most a Hg(II)-vel képez színes komplexet. A továbbiakban a higanyt mérjük EDTE-oldattal.

*Bizmut, higany és ólom, illetve cink meghatározása elválasztás nélkül*

Bizmut, higany és ólom vagy cink szintén mérhető elválasztás nélkül egymás mellett. Először a higanyt rodanid fölöslegével komplexbe visszük, és a bizmutot metiltimolkéket használva indikátorként, a $p_H = 1$ oldatban megtitráljuk. A titrálás befejeztével az oldat $p_H$-ját 1—2 g szilárd hexametilén-tetraminnal $p_H = 5-6$-ra állítjuk be. A sárga oldat akkor visszakékül, s most megtitráljuk az ólom- vagy cinktartalmat. Ezután 2%-os ezüst-nitrát-oldattal megbontjuk a Hg (II)-rodanid-komplexet, mire Hg(II)-metiltimolkék-komplex képződése miatt az oldat harmadszor is kék színt ölt. Az EDTE mérőoldattal most már csak a Hg(II)-t mérjük. A meghatározás cinkre, illetőleg ólomra és higanyra csak akkor ad pontos eredményeket, ha a higany(II) megkötéséhez 20—30% rodanid fölösleget használunk, különben a higany(II) is részben reakcióba lép az EDTE-vel. Alacsony $p_H$-nál, vagyis mikor a bizmutot mérjük, a kisebb rodanidfölösleg is elegendő, mert $p_H = 1$ és $p_H = 5$ között a Hg(II)-EDTE-komplex stabilitása kb. 10 nagyságrendet csökken.

Itt említjük meg, hogy Hg(II) és más kétértékűek — mint a cink, ólom — úgy is mérhetők egymás mellett, hogy először a higanyt és ólmot vagy cinket együttesen mérjük $p_H = 5-6$ oldatban komplexonnal. A titrálás befejeztével rodanid fölöslegével megbontjuk a Hg(II)-EDTE-komplexet, s a felszabaduló EDTE mennyiségének meghatározásával (pl. cinkkel titráljuk) állapítjuk meg a Hg(II) mennyiségét.

Az itt ismertetett eljárások kenőcsök közvetlen gyors analíziséhez is felhasználhatók. Roncsolás helyett itt is a kétfázisos titrálást tudjuk alkalmazni. Példaként az 5% Hg(II)-amido-klorid és 10% bázisos bizmut-nitrátot tartalmazó kenőcs vizsgálatát írjuk le.

A kenőcsből 1 g-nyi mennyiséget mérünk 200 ml-es becsiszolt dugós Erlenmeyer-lombikba, s 5 ml 30%-os perklórsavval elegyítjük. A kenőcsöt vízfürdőn megolvasztjuk, rázogatjuk, majd lehűtve 10 ml kloroformmal oldjuk a kenőcsanyagot. Amikor a készítmény a vizes, illetve kloroformos fázisban feloldódott, az elegyet 60—70 ml vízzel és 2—3 ml 0,1 n rodanid mérőoldattal elegyítjük, és a bizmutot metiltimolkék mellett komplexon mérőoldattal megtitráljuk. A titrálás befejeztével 5 ml 0,1 n ezüst-nitrát-oldattal megbontjuk a $[Hg(CNS)_4]^{2-}$-komplexet, s egyszersmind a kloridot is leválasztjuk, majd 20%-os hexametilén-tetraminnal az oldat $p_H$-ját 5—6-ra emeljük, s a higany mennyiségét szintén EDTE-oldattal megmérjük.

Hintőporok között gyakran találkozunk bizmut-gallátból, cink-oxidból és talkumból álló készítményekkel. Ezek alkotórészei elválasztás nélkül is meghatározhatók, főleg ha 0,005 m méretben dolgozunk.

A hintőporból (mely a talkumon kívül kb. 20% bázisos bizmut-gallátot és 35% cink-oxidot tartalmaz) elegendő mintegy 0,12 g-ot leméri 200 ml-es becsiszolt dugós titrálólombikba. A mintát 2 ml

30%-os salétromsav és 5 ml kloroform elegyével rázogatjuk, majd még 60 ml vízzel elegyítjük. A kétfázisú rendszerben a bizmutot metiltimolkék mellett a szokásos módon megtitráljuk. A sárgára színeződött oldat $p_H$-ját most 20%-os hexametilén-tetraminnal $p_H$ = = 5—6-ra emeljük, s a visszakékült oldatban a cinket is meghatározzuk EDTE-oldattal. Külön meg kívánjuk említeni, hogy a cinknek $p_H$ = 5—6-nál metiltimolkék indikátor jelenlétében való titrálását a talkumból esetleg kioldódó igen kevés magnézium sem zavarja. Az említett készítményben a cink csakis a leírt körülmények közt mérhető. Az eriokromfekete-T indikátor segítségével végezhető cinkmeghatározás itt nem jöhet számításba, mivel mind a bizmut-EDTE--komplex $p_H$ = 10—11 körül bekövetkező részleges hidrolízise, mind pedig a talkumból kioldódó kevés magnézium lehetetlenné tennék a meghatározást.

IRODALOM

1. Schulek E.—Flóderer I.: Gyógyszerül használt higanyvegyületek meghatározása gyógyszeres készítményekben. Magy. Gyógysz. Tud. Társ. Ért. (Acta Pharm. Hung.) **10,** 147 (1934). — 2. Schulek, E.—Flóderer, I.: Bestimmung des Quecksilbergehaltes von arzneilichen Quecksilberpräparaten. Z. anal. Chem. **96,** 388 (1934). — 3. Rózsa P.: Gyógyszeres készítmények bizmuttartalmának meghatározása mikro és félmikro méretben. Magy. Kém. Folyóirat **58,** 152 (1952). — 4. Schulek E.—Laszlovszky J.: A gyógyszerként használatos bizmutvegyületek komplexometriás meghatározása. Acta Pharm. Hung. **25,** 97 (1955). — 5. Laszlovszky J.: Adatok a szerves bizmutkészítmények titrimetriás meghatározására. Acta Pharm. Hung. **27,** 125 (1957). — 6. Barcza, L.—Kőrös, E.: EDTA titration of bismuth and heavy metals in the presence of each other. Chemist. Analyst. **48,** 94 (1959). — 7. Laszlovszky, J.—Barcza, L.—Kőrös, E.: Anwendung der Komplexometrie in der pharmazeutischen Analyse. Ann. Univ. Sci. Eötvös Sec. Chim. **2,** 277 (1960). — 8. Barcza L.—Kőrös E.: Újabb eredmények nehézfémek komplexometriás meghatározásában. Acta Pharm. Hung. **31. B.,** 9 (1961).

## AZ EZÜSTTARTALMÚ GYÓGYSZERKÉSZÍTMÉNYEK VIZSGÁLATA

Az ezüstvegyületeket tartalmazó gyógyszerek között főként ezüst--nitrátot, ezüst-acetátot, ezüst-proteinátot, kolloid ezüstöt tartalmazó szemcseppek (pl. Oculogutta argenti acetici, Oculogutta argenti proteinici), ecsetelő oldatok, valamint ezüst-nitrát-tartalmú kenőcsök, így pl. Mikulitz-kenőcs fordulnak elő. Utóbbit szokták néha más hatóanyagokkal kombinálva is rendelni.

### AZ EZÜST IZOLÁLÁSA ÉS MEGHATÁROZÁSA

Az ellenőrzésnek az ezüstkészítmények esetében is magától értetődően az ezüst meghatározására kell elsősorban kiterjednie. Előkészítő eljárásként lényegében a higany-, illetőleg bizmutmeghatározásnál leírtakhoz hasonló megoldásokat használhatunk.

Az ezüst-nitrátot tartalmazó oldatok, szemcseppek, ecsetelők többnyire nem igényelnek előkészítést. Az ugyancsak gyakori ezüst-proteinát-oldatok ezüsttartalmát már csakis a szerves komponenes teljes elroncsolása után lehet meghatározni.

Az ezüst-nitrát-tartalmú kenőcsökből salétromsavval nem könnyű kioldani az ezüst-nitrátot, mivel a készítményekben már röviddel az előkészítés után az ezüst egy része fémezüstté redukálva található meg.

Az esetek többségében így az ezüst-nitrát-kenőcsök, ezüst-proteinátot tartalmazó oldatok vagy szerves ezüstvegyületek meghatározásához legjobb a mintát előzetesen mineralizálni. Az ezüstvegyületeket szokás elhamvasztással is előkészíteni, s a visszamaradt fémezüstöt (az $Ag_2O$ már 180° felett elbomlik) salétromsavval oldva használjuk fel a meghatározáshoz. A gyógyszerellenőrzési gyakorlatban azonban inkább a nedves roncsolást részesítjük előnyben. Az általános roncsoló eljárásként említett salétromsavas—tömény kénsavas—tömény hidrogén-peroxidos feltárás erre a célra jól megfelel. A roncsolás során — főként, ha nagyobb ezüstmennyiségeket tartalmazó mintát vizsgálunk — különös gonddal kell ügyelni arra, hogy az oldat be ne töményedjék. (Az esetleg kiváló ezüst-nitrát ugyanis melegítésre bomlik és robban!)

Az ezüst kvantitatív meghatározására a legáltalánosabban a rodanidos titrálás használható. A meghatározást 0,1 n és 0,01 n méretben 20—50 ml-es térfogatban salétromsavas oldatban végezzük, 1,0 ml 10%-os vas(III)-nitrátot használva jelzőként.

## MIKROMÓDSZER KOLLOIDEZÜST, EZÜST-KLORID-, ILLETVE -BROMID-KOLLOIDOK MÉRÉSÉRE

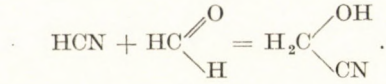
Igen kis mennyiségű ezüst meghatározására a rodanidos titrálás már nem alkalmas; különösen nem halogének vagy kovasav jelenlétében, vagy híg ezüstkolloidoknál, hiszen ezek csak feltárással vihetők oldatba. A Volhard-féle ezüstmeghatározáshoz az említett készítmények ezüsttartalmát előzetesen kálium-cianidos elegyből ki kell elektrolizálni, s a kiválott ezüstöt salétromsavban oldva lehet megtitrálni. Kis mennyiségű ezüstről lévén szó, a feltárás vagy az elektrolízis helyett sokkal egyszerűbb kálium-cianidban oldani az ezüst-halogenidet vagy ezüst-(kovasav) kolloidot. A képződött $[Ag(CN)_2]^-$-komplex cianidkomponensén keresztül egyben az ezüsttartalom is meghatározható. E célból az oldáshoz használt cianid fölöslegét úgy kell eltávolítani, hogy az $[Ag(CN)_2]^-$-komplex bomlást ne szenvedjen. Erre két lehetőség kínálkozik. Egyfelől bórsavval is kiforralható a cianid fölöslege a komplex bomlása nélkül, de célszerűbb a cianidot formaldehiddel glikolsav-nitrilként lekötni. A formaldehid ugyanis nagy sebességgel reagál a szabad cianiddal, de a komplexben kötött cianiddal nem. Az adott $p_H$-viszonyok mellett az $[Ag(CN)_2]^-$-komplex sem szenved bomlást. A továbbiakban a komplex savval megbontható és a bróm-ciános cianidmeghatározással már meg lehet mérni a komplex cianidtartalmát, illetve ezüsttartalmát is. A glikolsav-nitril a reakciókban nem vesz részt.

A meghatározás főbb folyamatait az alábbi egyenletek szemléltetik (példaként az ezüst-bromidot vesszük).

Oldás KCN-ban:

$$AgBr + 2\,CN^- = [Ag(CN)_2]^- + Br^- . \quad (1)$$

A cianid feleslegét megkötjük formaldehiddel



(2)

A komplex bontása savval és a cianid reakciója brómmal

$$[Ag(CN)_2]^- + H^+ = HCN + AgCN \quad (3)$$

$$AgCN + HCN + 2\,Br_2 = 2\,BrCN + AgBr + H^+ + Br^- . \quad (4)$$

A bróm feleslegét fenol feleslegével elvesszük

$$Br_2 + \text{fenol} = Br^- + H^+ + \text{„brómfenol”} . \quad (5)$$

A bróm-cián hatására képződött $I_2$-t mérjük

$$2\,BrCN + 4\,I^- = 2\,I_2 + 2\,Br^- + 2\,CN^- . \quad (6)$$

Az egyenletekből is jól látható, hogy 1 mól $[Ag(CN)_2]^-$-komplexet négy egyenérték jód alapján határozzuk meg. Így egyrészt a kedvező egyenértékviszony, másrészt a jodometriás mérés érzékenysége, igen kis ezüstmennyiség pontos mérését is lehetővé teszi. A módszer részletei az alábbiak:

A készítményt 100 ml-es becsiszolt dugós Erlenmeyer-lombikba mérjük, és vízzel kb. 30 ml össztérfogatra egészítjük ki. Az ezüst mennyisége 0,25-től 5 mg lehet és az oldat tartalmazhat még 0,05 g NaCl-nek megfelelő kloridot vagy bromidot is. A kolloid vagy szuszpenziós készítmény, vagy más vízben oldhatatlan ezüstvegyület feloldása céljából 2%-os kálium-cianid-oldatot juttatunk feleslegben. (Tiszta átlátszó oldatot kell kapnunk.) A szerves anyagokat is tartalmazó ezüstkészítményeket előzetesen roncsolni kell. A teljesen mineralizált oldatot 1 csepp 1%-os timolftalein indikátort vagy kis lakmusz szeletkét használva jelzőként, nátronlúggal gondosan semlegesítjük, majd szintén kálium-cianid-oldattal reagáltatjuk. A cianid feleslegét 5%-os semlegesített formaldehidoldattal kötjük meg (vagy kb. 0,5 g bórsavval jól húzó fülke alatt kiforraljuk). Ezután 5 ml 20%-os foszforsavval savanyítunk, és maradandó sárga színig brómos vizet adunk az oldathoz. Tíz perc elteltével (hogy az AgCN cianidjával is biztosan elreagáljon a bróm) a bróm feleslegét 2 ml 5%-os fenololdattal vesszük el, kevés kálium-jodidot szórunk az oldatba, és sötét helyre tesszük. (A képződött AgI ugyanis katalizálja a jodid oxidálását.) Rövid, kb. 10 perces várakozási idő után a kivált jódot megtitráljuk. (A BrCN és a jodid közt lejátszódó folyamat időreakció.)

1,00 ml 0,01 n nátrium-tioszulfát mérőoldat 0,2697 mg ezüstöt jelez.

Bár nem szoros értelemben vett gyógyszerellenőrzési feladat, de talán érdemes megemlíteni, hogy fotoemulziók ezüsttartalmát igen jó eredménnyel

lehet a leírt módszerrel meghatározni. A meghatározáshoz lemért kis filmdarabkáról az emulziót kálium-cianid-oldattal oldjuk.

A fentiekben leírt ezüstmeghatározás elvét kis mennyiségű higany meghatározásához is sikerült hasznosítani [2].

IRODALOM

1. Schulek, E.: Iodometrisches Verfahren zur Bestimmung geringer Menge Silbers auch in Gegenwart von Chloriden, Bromiden und Cyaniden. Mikrochemie „Emich Festschrift" 260 (1930). — 2. Szász Gy.—Bányai V.—Élő Gy.: A Schulek-féle brómciános módszer alkalmazása higanysók meghatározására. Acta Pharm. Hung. **25**, 145 (1955).

## AZ ARANYTARTALMÚ GYÓGYSZERKÉSZÍTMÉNYEK VIZSGÁLATA

Az aranynak a régi időkben, érthetően egészen csodálatos gyógyhatást tulajdonítottak. Már az alkimisták szerei között is szerepeltek különböző „arany elixíriumok", melyek főleg aranykolloidok voltak. Egyes országokban a még mindig használatos homoeopathiás gyógyszerek között napjainkban is előfordulnak igen híg aranykolloidok. Az aranyvegyületek tuberkulosztatikus és antiluetikus hatása miatt kezdetben szervetlen aranykomplexekkel kísérleteztek. A szervetlen aranyvegyületeknek erős szövetkárosító hatása miatt azonban az enyhébb hatású szerves aranyvegyületekre tértek át. Ezek kivétel nélkül arany(I)-tiovegyületek. Külföldön jelenleg is használják a *Mycochrysin*-t (Na-auro-tiomalát), az *Aurocalcium*-ot (Ca-auro-tiomalát), valamint a *Solganal* B-t (auro-tioglükóz, $C_6H_{11}O_4S$-Au). (Utóbbi nálunk is forgalomba kerül.)

### AZ ARANY MEGHATÁROZÁSÁNAK LEHETŐSÉGEI

Az aranykészítmények értékelésénél, ellenőrzésénél a vizsgálatnak szintén elsősorban az aranytartalom meghatározására kell kiterjednie.

Az arany izolálása viszonylag könnyű feladatot jelent, mert hevítéssel mind a szerves, mind a szervetlen vegyületek fémarannyá redukálódnak. Az égetés után kapott maradékot — amennyiben az aranyon kívül nem tartalmaz savban oldhatatlan részt — híg sósavval hamumentes szűrőpapírra visszük, s a kimosott szűrőt elhamvasztjuk, s kihevítjük. Az így kapott aranyat elegendő mennyiség esetében súly szerint meg is mérhetjük, s ezzel tulajdonképpen a meghatározást is elvégeztük. Szükség esetén, (ha pl. a kihevített arany mellett savban oldhatatlan anyagok is maradtak vissza) a további vizsgálatokhoz az aranyat királyvízzel visszük oldatba.

Az előzőkben leírt égetéssel elsősorban nagyobb mennyiségű aranyat tartalmazó mintákat célszerű mineralizálni. A gyógyszerkészítmények azonban többnyire kis aranymennyiségeket tartalmaznak. Egyébként a készítmények magas ára miatt is takarékoskodni kell a mintavételnél.

A szerves aranyvegyületeket szintén tömény kénsav és tömény hidrogén-peroxid elegyével lehet egyszerűen elroncsolni. Az elroncsolt vegyületből az arany ilyenkor fémarannyá redukálódik. Kevés hidrazin-szulfát a redukciót meggyorsítja és kvantitatívvá teszi. (A különböző redukálószerek hatására képződő aranyszólok, jellegzetes színűknél fogva egyébként az arany azonosítására is alkalmasak.) Egy-egy meghatározás során a kivált arany mennyisége azonban olyan kicsi, hogy azt súly szerint többnyire nem lehet meghatározni. Sokkal célszerűbb ezért az aranyat jodometriásan titrálni 0,01 n, esetleg 0,001 n méretben. E meghatározás lényegét a következő egyenlet szemlélteti:

$$AuCl_4^- + 3\,I^- = AuI + I_2 + 4\,Cl^-. \qquad (1)$$

A jodometriás meghatározásból önként adódik, hogy a titráláshoz előkészített oldat oxidálószereket nyomokban sem tartalmazhat. Az aranyvegyületekből a tömény kénsav—tömény hidrogén-peroxidos roncsolás után visszamaradt fémaranyat a tömény kénsavas szuszpenzióhoz adott kevés királyvízzel vagy tömény sósav és klóros víz elegyével tudjuk sósavas arany(III)komplexként oldatba vinni [$H(AuCl)_4$]. A továbbiakban azonban nehézséget jelent a klór ($Cl_2$) és a nitrozil-klorid fölöslegének kvantitatív eltávolítása. A kénsavas oldat forralásakor ugyanis nemcsak a klór és a nitrozil-klorid távozik el, hanem az oldat sósav-koncentrációja is állandóan csökken. Az oldat betöményedik, forrpontja is növekszik, s mindezek a kloro-aurát-komplex bomlásához vezetnek. Az arany(III)-klorid klórparciális nyomása ugyanis már 251°-on 1 atm, ezért az oldat betöményedésével az arany(III)-klorid bomlása is megindul és arany(I)-kloriddá redukálódik. Az arany(I)-klorid viszont diszproporciót szenved a forró oldatban:

$$3\,AuCl = AuCl_3 + 2\,Au, \qquad (2)$$

s a képződött $AuCl_3$ ismét redukálódik, majd azt újabb diszproporció követi. Tehát egyszerű elforralásnál állandóan távozik klór, s közben az arany újra fémarannyá redukálódik. Ezért a klór feleslegét vagy ammóniás redukcióval kell eltávolítani, vagy pedig desztilláló készülékből szabad csak kiforralni. Utóbbi esetben a forralás közben az elpárolgó vizet időnként pótolni kell, nehogy az oldat betöményedjen. A desztillátum $Cl_2$-tartalmát közben folyamatosan ellenőrizzük. Rövid forralás után a desztillátum klórmentes lesz, az arany(III)-klorid bomlása nélkül. A forralást ilyenkor abba kell hagyni s a desztilláló lombikban levő klórmentes oldat már felhasználható a jodometriás méréshez.

Egy-egy meghatározáshoz a szerves aranyvegyület kb. 0,1—10 mg aranynak megfelelő mennyiségét tömény kénsav és tömény hidrogén-peroxid elegyével elroncsoljuk. Ilyenkor a fémarany majdnem teljes mennyiségben kiválik. A lehűtött elegyet felhígítjuk, és kevés hidrazin-szulfáttal az aranyat tökéletesen kiredukáljuk. A kiváló fémarany igen finom eloszlású, szükség esetén azt csakis papírpéppel összerázva tudjuk szűrőpapiroson kiszűrni. A papírpép nagy felületén megkötött finom eloszlású arany mellől a netalán jelenlevő egyéb fémeket először sósavval, azután vízzel, majd salétromsavval és ismét desztillált vízzel

mossuk ki. A papírpépet és a szűrőt kvarc tégelyben óvatosan elhamvasztjuk, a nyert színaranyat királyvízben feloldjuk, és szárazra párologtatjuk. A száraz maradékot 20%-os sósavval és klóros vízzel oldjuk, s a desztilláló készülék (2. ábra) lombikjába öblítjük. A klór feleslegét úgy desztilláljuk le, hogy az oldat térfogatát vízzel állandóan pótolva, nem engedjük lecsökkenni. Az átcsepegő desztillátumnak kb. 1—2 ml-es részleteit külön-külön fogjuk fel kémcsőben, s kevés szilárd kálium-jodiddal, pár csepp keményítővel és foszforsavval vizsgálunk klórra. Amikor két egymást követő desztillátum klórmentesnek bizonyult, a forralást abbahagyjuk. A desztilláló lombikban visszamaradt oldatot meghígítjuk, kevés kristályos kálium-hidrogén-karbonátot szórunk bele, hogy az oldott oxigént így kiűzzük, majd az aranyat jodometriásan megtitráljuk. A titráláshoz a kálium-jodidból aránylag nagy feleslegét kell vennünk. Indikátorként csak frissen készített, konzerválószert nem tartalmazó keményítőoldat használható (aranyredukció miatt). A titrálás végpontja az oldat rózsaszínes árnyalata miatt nem észlelhető olyan élesen, mint egyéb jodometriás méréseknél.

IRODALOM

Rózsa P. aranytartalmú gyógyszerek analitikájával foglalkozó kézirata.

## A RÉZ MEGHATÁROZÁSA GYÓGYSZEREKBEN

A rézvegyületeket — többnyire réz-szulfátot — csak néhány esetben használják gyógyszerként. Viszonylag nagyobb adagokban, emetikumként (Solutio emetica) ma már inkább csak az állatgyógyászatban rendelik. Külsőlegesen, nagyobb mennyiségben osztatlan porként szokták rendelni, rendszerint timsóval, esetleg még cink-szulfáttal együtt, fertőtlenítő, irrigáló oldatok készítéséhez (Pulvis ad irrigationem). A vizes réz-szulfát-oldat még ma is nélkülözhetetlen a foszfor, illetőleg foszforos gyújtóanyagok okozta sérülések elsősegélynyújtásában. Gyógyászati szempontból azonban sokkal jelentősebb a réz mint bioelem, biokatalizátor. Ezért a roboránsokban viszonylag nagy mennyiségű vas mellett gyakran találkozunk igen kis mennyiségű réz, esetleg még mangánsókkal is (Pilula roborans). A bioszintézisekhez használt táptalajoknak gyakran szintén lényeges nyomeleme.

### A RÉZ MEGHATÁROZÁSÁNAK LEHETŐSÉGEI

A külsőlegesen rendelt készítményekben a réz meghatározása rendszerint nem okoz nehézséget. Ezek a gyógyszerek lényegében szervetlen sókeverékek. Kevés kénsavval megsavanyított vízben tökéletesen oldódnak, s a mennyiségi meghatározáshoz a réznek viszonylag nagy mennyisége miatt az általánosságban ismert eljárások bármelyike alkalmas. A legpon-

tosabb eredményt az elektrogravimetriás meghatározással kaphatjuk. E módszer egyébként rutinlaboratóriumok munkamenetébe igen jól beleilleszthető, főleg ha egyszerre több hasonló minta kerül vizsgálatra. Másik igen jól használható makroeljárás az alábbi egyenlettel feltüntethető jodometriás módszer:

$$2\,Cu^{2+} + 4\,I^- = 2\,CuI + I_2. \qquad (1)$$

A mérést ecetsavval savanyított közegben végezzük a Gyógyszerkönyvben is leírtak szerint (Ph. Hg. VI. I. 329. old.). A meghatározás redoxifolyamaton alapszik, s így sem az alumínium, sem a cink nem zavarja.

A kelatometria szintén bőséges lehetőséget nyújt a réz makro- és félmikromennyiségeinek meghatározására. Legismertebbek a murexid, valamint a PAN indikátorokkal jelzett módszerek. Murexiddel ammóniás oldatban, $p_H = 10$-nél dolgozunk. A végpontban az oldat színe sárgáról ibolyára változik. Főleg 0,01 és 0,001 m oldatokkal célszerű dolgozni.

A PAN (piridin-azo-naftol) indikátorral $p_H = 5-6$ között mérhető a réz 0,1—0,01 m méretben. A $p_H$-t acetát-ecetsav pufferoldattal állítjuk be. (A kelatometriás módszerek részleteire vonatkozókat az analitikai kézikönyvek tartalmazzák.)

## MIKROMENNYISÉGŰ RÉZ FOTOMETRIÁS MEGHATÁROZÁSA ROBORÁNSOKBAN

Az előzőkben említett eljárások réznyomok meghatározására nem alkalmasak. A gyógykezelésben elég gyakran használt réztartalmú roboránsok pedig általában csak néhány század mg rezet tartalmaznak adagonként, többnyire közel azonos mennyiségű mangán és igen nagy mennyiségű vas kíséretében. Ilyen kis rézmennyiségeket tartalmazó gyógyszerkészítményeket már csak a mikroanalitika módszereivel lehet előkészíteni és meghatározni. Éppen a jelenlevő nagy mennyiségű vas, valamint az esetleg kis mennyiségben még előforduló mangán miatt, főként a rézre specifikus komplexek segítségével elvégezhető spektrofotometriás módszerek jöhetnek számításba. Ezek közül is elsősorban a vízzel nem elegyedő oldószerekkel extrahálható komplexek jelentősek. Egyik ilyen módszer — mely mikromennyiségű rezet tartalmazó drazsék vizsgálatára is alkalmas — a kb. $p_H = 9$-nél képződő sárgás színű réz-dietil-ditiokarbamát-komplex fotometriás mérésén alapszik. Vizes oldatban 0,01—0,15 mg rézmennyiségeket lehetett meghatározni 1,4 mg mangán és 5,8 mg vas mellett. A gyógyszerben levő szerves anyagokat előzetesen tömény kénsav—tömény hidrogén-peroxid elegyével roncsoljuk el (67. old). Az oldatban levő vasat — vagy ha előfordul, akkor a mangánt is — gyengén ammóniás oldatban citrátként visszük komplexbe. Érzékenyebbé tehető a módszer, ha a rézkomplexet n-butanollal kirázzuk, s a butanolos oldatok réztartalmát mérjük fotometriásan. A n-butanolos oldatban 3—7 μg réz határozható meg 0,3 mg mangán és 0,4 mg vas [vas(III)!] mellett.

A viszonylag nagyon sok vasat tartalmazó minták esetében a n-butanollal kirázott rézkomplexet célszerű tömény kénsav—hidrogén-

peroxid elegyével elroncsolni, s az így kapott oldatból ismét kirázni a dietil-ditiokarbamát-réz-komplexet.

Tekintettel arra, hogy az esetek legnagyobb részében nagyobb mennyiségű vas mellett kell igen kevés rezet meghatározni, a részletes leírásban a kétszeres n-butanolos extrakcióval történő meghatározást ismertetjük.

A legmegfelelőbb a bemérést úgy megválasztani, hogy a várható rézmennyiség 3—7 μg közé essen. A gondosan elporított mintát (drazsé) tömény kénsav és tömény hidrogén-peroxid elegyével a 67. oldalon leírtak szerint elroncsoljuk, majd a visszamaradt tömény kénsavoldatról a kénsav zömét elfúvatjuk. Ezután mintegy 20—30 ml vízzel a tömény kénsavas oldatot meghígítjuk, s a lehűtött oldatot kisebb rázótölcsérbe öblítjük. A 10%-os ammóniával semlegesített, összesen mintegy 30—40 ml térfogatú vizes oldathoz 5 ml 50%-os citromsavoldatot, 15 ml 10%-os ammóniát és 20 ml nátrium-dietil-ditiokarbamát reagenst öntünk. A jól összerázott vizes elegyet először 10 ml, majd 4-szer 5 ml n-butanollal kirázzuk. Az egyes butanolos oldatrészleteket 100 ml-es roncsolólombikban gyűjtjük össze. Ily módon a butanolos oldat a gyógyszer vastartalmából már legfeljebb csak nyomokat tartalmaz. A butanol zömét óvatosan ledesztilláljuk, és a maradékot szárazra párologtatjuk. A száraz maradékot 1 ml tömény kénsavval és elegendő tömény hidrogén-peroxiddal teljes elszíntelenedésig elroncsoljuk, majd a kénsav zömét levegő befúvással ismét elűzzük. A maradékot mintegy 20 ml vízzel meghígítjuk, 10%-os ammóniaoldattal semlegesítjük, majd megkezdjük a réztartalom másodszori butanolos extrakcióját.

Amennyiben a mintegy 3—7 μg réz mellett ez első kirázás utáz az esetleg visszamaradt vas(III) mennyisége nem haladja meg at 0,1 mg-ot (általában még ennyi sem szokott visszamaradni), úgy ez-az oldatot 50 ml-es rázótölcsérbe öntjük, és 2 ml 50%-os citromsav oldattal, 4 ml 10%-os ammóniával és 10 ml dietil-ditiokarbamát reagenssel elegyítjük, s az elegyet jól összerázzuk. (Ha a vas mennyisége kb. 0,4 mg-ot, a mangán pedig 0,3 mg-ot is elérné, úgy 4 ml 50%-os citromsavoldatot és 7 ml 10%-os ammóniát veszünk.) A citrátos vizes oldatból ezután 6 + 3 + 2 + 1 ml-es n-butanol részletekkel a rézkomplexet kirázzuk. Az utolsó butanolos oldat már színtelen legyen. Nagyobb rézmennyiségek esetében, ha az utolsó butanolos oldatrészlet sárgás színű volna, úgy természetesen további butanolrészletekkel a kirázást folytatjuk. A butanolos oldatrészleteket rézmentes vattapamaton át 10 ml-es, illetőleg — ha többszöri kirázás volt szükséges — 25 ml-es mérőlombikban gyűjtjük össze, s az oldatot n-butanollal jelig töltjük. Az így kapott butanolos oldatokat használjuk fel a fotometriás meghatározáshoz, melyet 450 nm hullámhosszon végzünk. Az összehasonlító oldatot úgy készítjük el, hogy valamennyi felhasznált kémszerrel párhuzamosan üres kísérletet is végzünk. Az így kapott n-butanolos oldatot használjuk összehasonlítóként.

*Megjegyzés:* A fentiekben leírt eljáráshoz csakis gondosan megtisztított, rézmentes reagenseket, tehát desztillált tömény kénsavat,

desztillált ammónium-hidroxidot, kétszer desztillált vizet használhatunk. A mintát még a laboratóriumi rézeszközök okozta szennyeződéstől is óvni kell. (Tilos a rázótölcsér dugóit kis fémlánccal rögzíteni stb.)

*A nátrium-dietil-ditiokarbamát* reagenshez 1 g-ot oldunk 400 ml kétszer desztillált vízben, enyhe melegítéssel. Az oldatot egy napig állni hagyjuk, és rézmentes vattán szűrjük. Sötétben tartjuk. (A felületén kiválott anyagtól zavaros oldatot már nem használhatjuk.)

*A vatta rézmentesítése:* 5%-os reagenst híg kénsavval megsavanyítunk, és kloroformmal kirázzuk. Ezzel a kloroformos oldattal 5 percig forralunk előzetesen zsírtalanított vattát. A kloroformos oldatot leöntjük, a vattapamatot üvegbottal kinyomkodjuk, és 15 percig tiszta kloroformmal forraljuk. A tiszta kloroformot is leöntjük, a vattát kinyomkodjuk, és Soxleth-készülékben kloroformmal addig extraháljuk, míg a lecsepegő oldat már színtelen.

A réznek mint nyomelemnek a meghatározása gyakran részletesebb elővizsgálatokat is igényel. Ilyen feladat lehet gyógyszerek nyomfém-szennyezőinek részletes felkutatása, penicillin-táptalajok, szervkivonatok vizsgálata stb. Ilyen esetekben nedves roncsolással készítjük elő a mintát, azoknak a szempontoknak a figyelembevételével, melyeket részben a roncsolásokkal foglalkozó fejezetben (67. old.), részben pedig a kobalt mikromennyiségeinek meghatározásával foglalkozó fejezetben írunk le (116. old). A roncsolás után kapott kénsavas oldat kvalitatív és kvantitatív kiértékelésére az emissziós színképelemzés módszerei lesznek alkalmasak. Legmegfelelőbb a tömény kénsavas oldatot bevinni az elektród-közbe. Ilyen feladatok megoldására szolgál az ún. forgó szénkorongos elektród. E színképelemzési vizsgálatok részleteit illetően, mivel ezek az analitikának egyik különleges ágát képezik — az eredeti részletes közleményre utalunk [4, 5].

IRODALOM

1. Vastagh, G.: Kis mennyiségű réz kolorimetriás meghatározása gyógyszerkészítményekben. Magy. Gyógysz. Tud. Társ. Ért. (Acta Pharm. Hung.) **15**, 326 (1939). — 2. Vastagh, G.: Kolorimetrische Bestimmung von kleinen Mengen Kupfer in Arzneipräparaten. Pharm. Zentralhalle **80**, 273 (1939). — 3. Török T.—Szakács O.: Réznyomok meghatározása penicillin táptalajokban oldatos színképelemzéssel. Magy. Kém. Folyóirat. **59**, 203 (1953). — 4. Török, T.—Szakács, O.: Bestimmung von Kupferspuren in Penicillinnährböden mittels Lösungsspektralanalyse. Acta Chim. Hung. **3**, 413 (1953). — 5. Szakács, O.: Bestimmung einiger Spurenelemente in schwefelsäuren Medium mittels Lösungsspektralanalyse. Emissionsspektroskopie 378, Akademie Verlag, Berlin 1964.

## AZ ÓLOMTARTALMÚ GYÓGYSZERKÉSZÍTMÉNYEK VIZSGÁLATA

Az ólomvegyületeket gyógyszerként kizárólag csak külsőleges használatra rendelik. A vízben oldódó ólom-acetát különböző összetételű oldatait (Plumbum aceticum basicum solutum) ma már alig, többnyire csak kenőcsökben használják. Jelentőségük azonban teljesen lecsökkent, az alumíniumtartalmú (Aluminium aceticum tartaricum solutum) és más antiflogisztikumok háttérbe szorították alkalmazásukat. Néhány zsír-

savas ólomkészítménnyel (emplastrum), illetőleg ezekkel készült kenőcsökkel találkozunk még, pl. Unguentum jodatum ad pernionem, Unguentum diachylon salicylatum.

## AZ ÓLOM MEGHATÁROZÁSÁNAK LEHETŐSÉGEI

Az ólomtartalmú készítmények ellenőrzéséhez a kelatometriás módszerek megjelenéséig kizárólagosan az ólom-szulfát-csapadék formájában való leválasztást és mérést használták. Bizonyos esetekben még ma is alakulhat úgy a laboratóriumi munka, hogy az ólom-szulfátként való meghatározás időben előnyösnek látszik. Ezért egy-két ilyen esetre is kitérünk.

A tapaszok és kenőcsök ólomtartalmának meghatározásához a készítmény jó átlagmintájának pontosan lemért kb. 0,5 g-os részletére 100 ml-es roncsolólombikban 10 ml tömény salétromsavat öntünk, s üveggyöngyöt téve hozzá, élénk forralással kb. 2 ml-re lefőzzük. Ezt az eljárást két ízben egyenként 5 ml tömény salétromsavval megismételjük. A salétromsavas oldathoz óvatosan 2 ml tömény kénsavat és 5 ml tömény hidrogén-peroxidot csurgatunk. A heves reakció lezajlása után a lombik tartalmát a kénsavgőzök megjelenéséig forraljuk. Szükség esetén addig adagolunk 2—3 ml-es részletekben tömény hidrogén-peroxidot a kénsavas oldathoz, míg a kénsavgőzök megjelenése után a kénsav már nem barnul meg, és zsírcseppecskék sem láthatók a lombikban. A lehűtött lombik tartalmát 5 ml-es vízrészletekkel 200 ml-es főzőlombikba öblítjük, és a folyadékot 100 ml-re kiegészítjük. 3—4 óra múlva a csapadékot ismert súlyú, G3 vagy G4 jelzésű üvegszűrőre gyűjtjük és mérjük. A csapadékot papírosszűrőre is szűrhetjük, amit porcelán tégelyben elhamvasztunk, és tömény kénsavas lefüstölés után súlyállandóra izzítunk.

Az ólom-acetátot tartalmazó különféle oldatok ólomtartalmát egyszerűen úgy határozhatjuk meg, hogy a készítmény megfelelő mennyiségét tágasabb lombikban kevés (kb. 2 ml) tömény kénsavval vízfürdőn mindaddig melegítjük, míg az ecetsav el nem távozik. A lehűtött tömény kénsavas oldat ólomtartalmát az előzőkben leírtak szerint határozhatjuk meg.

Az ólommeghatározás egyéb gravimetriás módszerei közül az ólom-kromát- és az ólom-oxalát-csapadékon alapuló eljárásokat régebben főként azért használták, mert a kromát-, illetőleg az oxalátkomponensen keresztül ezeket titrimetriás módszerként lehetett használni. E módszerek a kelatometriás titrálások előnyös tulajdonságai miatt ma már aktualitásukat vesztették.

Az ólomkészítmények ellenőrzéséhez ma a közvetlen kelatometriás titrálás a legáltalánosabb eljárás. Az ólom stabilis EDTE-komplexe már $p_H = 5—6$ értéknél pillanatszerűen képződik. Így hexametilén-tetraminnal pufferolt oldatban metiltimolkék vagy xilenolnarancs indikátor mellett közvetlenül titrálható.

Lúgos közegben eriokromfekete-T indikátor jelenlétében $p_H = 10-11$ között az ólom szintén jól mérhető, ha az ólmot tartarátokomplexként tartjuk oldatban, mivel az adott $p_H$-értéken az ólom-hidroxid egyébként kiválik, s az EDTE-vel így már lassan reagálna.

A meghatározást mindkét mérési módszerrel 0,005—0,1 m méretben 25—100 ml térfogatban egyaránt elvégezhetjük. Az első esetben legcélszerűbb salétromsavval gyengén megsavanyított oldatból kiindulni, melynek $p_H$-ját 0,5—2 g szilárd hexametilén-tetraminnal, vagy annak megfelelő mennyiségű 20%-os oldatával kb. $p_H = 6$-ra állítjuk be. Indikátorként vagy 4—6 csepp 0,5%-os xilenolnarancs-oldatot, vagy 2—3 cg metiltimolkéket használunk. A végpontban a színváltozás xilenolnarancs esetében ibolyásvörösből aranysárgába, metiltimolkék esetében kékből aranysárgába.

Amennyiben lúgos közegben eriokromfekete-T mellett kívánunk titrálni, a legcélszerűbb semleges oldatból kiindulni, melyben 0,1—0,5 g szilárd kálium-nátrium-tartarátot oldunk fel. Az oldat $p_H$-ját 1—5 ml ammóniás ammónium-klorid pufferoldattal állítjuk be kb. $p_H = 10-11$-re. (A pufferoldat 10% ammóniát és 5% ammónium-kloridot tartalmaz.) Az esetleg nyomokban jelenlevő rézionok érzéketlenné tennék a végpontjelzést, ezért a lúgos oldathoz 1—2 csepp 5%-os kálium-cianid-oldatot is cseppentünk. Az indikátorból néhány cg-ot használunk, s az oldatot élénkkék színig titráljuk.

1,00 ml 0,1 m EDTE mérőoldat 20,721 mg ólom(II)-t, $Pb^{2+}$-t mér.

Az itt említett kelatometriás meghatározásokhoz a szerves anyagokat is tartalmazó ólomkészítményeket (kenőcsöket, tapaszokat) a legcélszerűbb tömény salétromsav és tömény hidrogén-peroxid elegyével mineralizálni. A tömény kénsav és tömény hidrogén-peroxid elegyével roncsolt mintákból a hígításkor kiváló porszerű ólom-szulfátot kálium-nátrium-tartaráttal a szükséges lúgosságú oldatban nem lehet tökéletesen feloldani.

Egyes esetekben roncsolás nélkül is izolálható az ólom a zsírsavak mellől úgy, hogy a mintát híg ecetsavval vagy híg perklórsavval forraljuk, majd lehűtve, a kifagyott zsírsav mellől a vizes oldatot nedves szűrőpapiroson leszűrjük. A különböző ólomacetát-oldatok ólomtartalmát előkészítés nélkül közvetlenül határozhatjuk meg pl. eriokromfekete-T indikátor mellett.

## GYÓGYSZEREK ÓLOM-SZENNYEZÉSÉNEK GYORS MEGHATÁROZÁSA DITIZONOS SZÍNRE-TITRÁLÁSSAL

A Gyógyszerkönyv tisztasági vizsgálatai között szereplő ólomkimutatás a maga egyszerűségében igen alkalmas azoknak a küszöbértékeknek a megállapítására, melyeket az egyes készítményeknél a Gyógyszerkönyv a szennyezés mértékének felső határaként megenged. Különleges esetekben azonban az ólom-szennyezés pontos mennyiségi kiértékelése is szükségessé válhat. Ezt a feladatot szintén ditizonos extrakciós színre-titrálással tudjuk megoldani. A nehézfémek közül $p_H = 8$ értéknél cianidos oldatban csak az ólom, a bizmut és a tallium alkot ditizonkomplexeket.

A három fém közül a tallium szinte számításba sem jön mint szennyező. A bizmut is általában ritkaságnak számít. Amennyiben az ólom és bizmut szelektív extrakciójára mégis szükség volna, úgy $p_H = 11$ fölötti kémhatású közegben dolgozunk, mert a bizmutkomplex elbomlása folytán e $p_H$-tartományban már csak az ólom képez ditizonátot (vöröses-rózsaszín). A részletes leírásban mindkét $p_H$-érték melletti meghatározást ismertetjük.

*Meghatározás kb.* $p_H = 8$ *értéknél.* Egy-egy meghatározáshoz általában elegendő mintegy 0,1 g készítményt 25 ml-es mérőlombikban 3—4 ml vízben (szükség esetén savban) oldani, majd semlegesítés után az oldat térfogatát 5 ml-re egészítjük ki, és 1 ml 5%-os kálium-cianid meg 1 csepp 1%-os fenolftalein indikátoroldattal elegyítjük. Az oldathoz a fenolftalein elszíntelenedéséig 10%-os ecetsavat csepegtetünk, majd az ólom várható mennyiségétől függően bürettából 2,00—5,00 ml szén-tetrakloridos ditizonoldatot mérünk hozzá. A ditizon mennyiségét a cinkmeghatározáshoz hasonlóan úgy választjuk meg, hogy a ditizon kis fölöslegben legyen, s így könnyebben összehasonlítható keverékszínt kapjunk. Párhuzamosan egy vagy több összehasonlító üres kísérletet is előkészítünk. Az összehasonlító oldathoz a vizsgálati mintát tartalmazó oldat színével azonos színig csepegtetünk bürettából frissen készített ólomnitrát mérőoldatot (1 ml mérőoldat = 1 μg ólom $Pb^{2+}$). A színre-titrálást óvatosan, kis mérőoldat-részletekkel végezzük, s minden egyes részlet után erősen összerázzuk az oldatot. A szén-tetrakloridos fázisok színét a lefelé fordított mérőlombik nyakában lehet jól összehasonlítani. A módszer pontossága $\pm 0{,}3$ μg $Pb^{2+}$.

*Meghatározás* $p_H = 11$ *értéknél.* A vizsgálati mintát az előző módszerben leírtak szerint készítjük elő. Az 5 ml térfogatú semleges oldathoz 1 ml 5%-os kálium-cianid-oldatot, 1 ml 10%-os (desztillációval tisztított, fémmentes) ammóniaoldatot és 2,00 ml ditizonoldatot elegyítünk. (Azonos töménységű ditizonoldatot használunk, mint a cinkhez.) Az összerázott elegyből csak az ólom-ditizonát kerül a szén-tetrakloridos fázisba, a ditizon fölöslege ilyen lúgosságú oldatban már a vizes fázisba megy át. Az összehasonlító oldatot mindjárt az összemérés után meg kell titrálni, mivel a ditizon a lúgos vizes oldatban kissé bomlékony. A színre-titrálásnál szintén igen lényeges, hogy az egyes mérőoldat-részletekkel alaposan összerázzuk az oldatot. A módszer pontossága 0,1—0,2 μg $Pb^{2+}$.

*Megjegyzés:* Vízben oldhatalan, de az adott $p_H$-értéknél szerves oldószerekben oldódó készítmények vizsgálatához a mintát előzetesen tömény kénsav és tömény hidrogén-peroxid elegyével el kell roncsolni.

## IRODALOM

1. Schulek E.: Gyógyszerészi chemiai vizsgáló módszerek, „A Magyar Gyógyszerkönyv IV. kiadásának ismertetése". Magy. Gyógysz. Tud. Társ. kiadása, Budapest 1934, 85—115. old. — 2. Vastagh G.: Az ólom meghatározása sok szervetlen anyagot is tartalmazó szerves anyagokban. Magy. Kém. Folyóirat **48**, 20 (1942); Z. anal. Chem. **123**, 279 (1942). — 3. Barcza L.: Igen kis mennyiségű ólom egyszerű és gyors meghatározása ditizonos módszer segítségével. Acta Pharm. Hung. **30**, 250 (1960).

# VIZSGÁLAT NEHÉZFÉMSZENNYEZÉS-NYOMOKRA KARBOXI-CELLULÓZ IONCSERÉLŐVEL

A gyógyszervizsgálatban a kollektorokat, vagyis a híg oldatokban kis mennyiségben jelenlevő ionok, vegyületek megkötésére alkalmas ioncserélőket, adszorbenseket főleg olyan esetekben használjuk, midőn nagyobb mennyiségű, esetleg néhány liternyi oldószerből vagy oldatokból kell igen

kis mennyiségű nehézfémet (Cu, Pb, Fe stb.), arzént stb. kimutatni, esetleg meg is határozni. Az igen alacsony koncentráció miatt a minta dúsítása elkerülhetetlen. A nagy térfogatú oldatok fém-szennyezőinek dúsítására a kollektorokon, extrakción, esetleg desztilláción kívül egyedül a bepárologtatás volna még lehetséges. Tapasztalat szerint ez a legkockázatosabb művelet ilyen feladatok esetében, hiszen nemcsak a külső szennyeződés veszélye áll fenn, hanem az üvegedényekből is oldódhatnak ki nem elhanyagolható mennyiségben fémek.

Híg oldatok fém-szennyezőinek megkötésére a tiszta cellulóz is alkalmas. Ez tapasztalható, ha fémiontartalmú oldatokat, vatta- vagy papirosszűrőn szűrünk keresztül. Gyógyszeres oldatok (injekciós, infúziós oldatok) szűrésére használt szűrőpapiroson az átszűrt oldatok fém-szennyezőinek egy része megkötődik. A szűrőpapiros saját nehézfém-szennyezőinek mennyiségéhez képest többszörös mennyiségben lehet nehézfémeket kimutatni, és esetleg meg is határozni. A cellulóznak ezt a fémmegkötő képességét a molekulán levő viszonylag kis számú karboxilcsoportnak tulajdonítják. A karboxilcsoportok számának megnövekedése folytán az oxidált cellulóz előbbinél sokkal kifejezettebb fémmegkötő képességgel rendelkezik, és mint karboxil típusú kationcserélő működik. Kapacitása 0,2 mval/g (millivalens/g). A tűs kristályokra emlékeztető fehér karboxi-cellulóz e tulajdonsága folytán a fémnyomok megkötésére alkalmas ún. kollektorként használható, és igen könnyen kezelhető.

*Kvalitatív kimutatás* céljából a vizsgálatra kerülő oldószernek vagy híg oldatnak 100—500 ml-es részletébe kb. 5 mg karboxi-cellulózt szórunk, majd pár percig rázogatjuk az oldattal, hogy a karboxi-cellulóz egyenletes szuszpenziót képezzen. Mintegy 5 percnyi rázogatás vagy néhány órai állás után az egész oldatot G 3-as üvegszűrőn átszívatjuk (legmegfelelőbb ún. botszűrőt használni) úgy, hogy az oxi-cellulóz szálak az üvegszűrő felületére tapadjanak. Amikor már az egész folyadékmennyiséget átszívattuk, az üveget kevés, kétszer desztillált vízzel átöblítjük, és a még visszamaradt oxi-cellulózt is az üvegszűrőre szívatjuk. Ily módon az oldat fém-szennyezőit megkötött oxi-cellulóz kis korongocska formájában az üvegszűrőre tapad. A korongocskát egyik végén hegyesre kihúzott kis üvegbottal levesszük, és vagy óraüvegre, vagy cseppanalitikai gödörkés porcelán tálra helyezzük. A továbbiakban az oxi-cellulóz korongocskán a keresett fém-szennyezőt közvetlenül is kimutathatjuk valamelyik érzékeny mikroreagenssel. Különböző fém-szennyezők egymás mellett is ugyanabból a korongocskából is kimutathatók. Igen gyakran a kapott színreakciók színintenzitásából még félkvantitatíve következtetni is lehet a fém-szennyező mennyiségére is. Ilyen esetekben vagy a korongot osztjuk három, esetleg négy részre, vagy pár csepp kétszer desztillált sósavval és kétszer desztillált vízzel a fémeket leoldjuk, és a továbbiakban az így kapott oldatot használjuk fel mikroanalitikai reakciók céljára.

*A kvantitatív* kiértékeléshez ugyanúgy gyűjtjük össze a fém-szennyezőket, mint a kvalitatív vizsgálathoz, de a karboxi-cellulóz kiszűrése után még két ízben 5—5 mg karboxi-cellulózzal megismétel-

jük az esetleg visszamaradt fémnyomok összegyűjtését. Az így kapott karboxi-cellulóz korongokat legcélszerűbb kisebb (25 ml-es) mérőlombikban kétszer desztillált vízzel szuszpendálni, s az esetek legnagyobb részében ebből a szuszpenzióból a keresett fém mennyiségét ditizonos színre-titrálással meg lehet határozni.

Több fém-szennyező egymás melletti meghatározása esetén a korongokat mikro-rázótölcsérben szuszpendáljuk. Tekintettel arra, hogy a ditizon a $p_H$ változtatásával a fémek elválasztására is alkalmas, megfelelő $p_H$-értékeken, egymást követő szén-tetrakloridos ditizonos extrakcióval a fém-szennyezőket külön is választhatjuk. Az egyes ditizonos oldatok kiértékelésére a fotometriás és a színre-titrálásos megoldások egyaránt alkalmasak.

A karboxi-cellulóz néhány esetben gyógyszerek nehézfém-szennyezőinek kimutatására, illetőleg meghatározására is alkalmas. Ilyen esetben a vizsgálandó készítményből alkalmas oldószerrel (víz, etanol, aceton stb.) kb. 1%-os oldatot készítünk. A vizsgálatot a továbbiakban pontosan a már leírtakkal azonos módon végezzük.

Az ismertetett eljárással vas, réz, nikkel, ólom és cink igen jól kimutatható valamennyi leggyakrabban használt oldószerben, ezenkívül több szerves gyógyszer-alapanyagban. Az egyes oldószerek, valamint gyógyszerek felsorolása helyett az eredeti közleményre utalunk [1].

A karboxi-cellulózt nagy tisztaságú oldószerek és „kétszer desztillált" víz előállításához is használhatjuk. Sőt bizonyos határok között a radioaktív izotópokkal szennyezett oldatok dekontaminálásához is felhasználható.

*Megjegyzés:* Karboxi-cellulózt házilag úgy készíthetünk, hogy 25 g jó minőségű, nem műszálas sebészeti vattát, 100 ml nátrium-hipobromit-oldattal kb. 24 óráig állni hagyunk. Az oxidált cellulózból a hipobromitoldatot 1500 ml desztillált vízzel 100 ml 3%-os hidrogén-peroxid-oldattal, majd ismét 1000 ml desztillált vízzel mossuk ki, és leszívatjuk. Ezután 200 ml 5%-os sósavval (kétszer desztillált sósavból kétszer desztillált vízzel készült) és végül kétszer desztillált vízzel savmentesre mossuk. A cellulózt üvegszűrőn leszívatjuk, majd 70°-on kiszárítjuk. (A hipobromitoldathoz 14,4 g kálium-bromátot, 60 g kálium-bromidot és 1000 ml 2 n kénsavat elegyítünk, majd a brómos oldathoz 1250 ml 2 n nátronlúgot öntünk.)

## IRODALOM

1. Schulek E.—Lásztity A.—Remport-Horváth Zs.: Szennyezésként előforduló fémionok összegyűjtése és kimutatása oxicellulózon és ennek gyógyszerkönyvi vonatkozásai. Acta Pharm. Hung. **34**, 1 (1964). — 2. Kőrös E.—Schulek E.—Pataki L.—Remport-Horváth Zs.—Lásztity A.—Bedő Zs.: Cellulóz alapú ioncserélők felhasználása radioaktív oldatok dekontaminálására. Atomtechnikai Tájékoztató **6**, 857 (1963). — 3. Schulek E.—Remportné Horváth Zs.—Lásztity A.—Kőrös E.—Pataki L.—Bedő Zs.: A hipobromittal oxidált cellulóz „oxicellulóz" alkalmazása az analitikai kémiában. Kolorisztikai Értesítő **6**, 2 (1964).

# A CINKTARTALMÚ GYÓGYSZERKÉSZÍTMÉNYEK ELLENŐRZÉSE

A cinkvegyületek közül a cink-oxid a kenőcsöknek, rázókeverékeknek és hintőporoknak úgyszólván állandó hatóanyaga (Suspensio zinci aquosa, Pasta jecoris, Pasta Lassari, Unguentum ad pruritum, Unguentum zinci aluminati stb.). Nem ritkán a cink-oxidos kenőcsöt szinte kenőcs alapanyagszerűen rendelik; ilyenkor az ezüst-nitrát, a bórsav, rezorcin, szalicilsav, más esetekben a kén található még meg a hatóanyagok között. Cink-oxidos kenőcsökben, pasztákban nem ritkaság a keményítő, talkum, bolusz vagy az alumínium-acetát-oldat. Mindezek mellett pedig a szokásos kenőcs alapanyagok, olajok jelenléte nehezítheti meg az analitikus munkáját. Fontos ható- és töltőanyag a cink-oxid a ragtapaszokban, hiszen a közönséges rögzítőtapasz is tartalmazza. Viszonylag nagy mennyiségű cink-oxiddal találkozunk hintőporokban. Ezekben a talkum mellett néha bizmutsókat, sőt kemoterápiás vegyületeket is találunk.

A szervetlen cinksók közül a cink-szulfát a szemcseppeknek egyik legáltalánosabb hatóanyaga (pl. Oculogutta zinci, Oculogutta zinci cum ephedrino).

A fertőtlenítő és adsztringens hatás miatt gyakran rendelnek cink-klorid-oldatokat irrigálóként, s ugyanilyen célra rendelik a cink-szulfátot is, többnyire timsóval, esetleg réz-szulfáttal együtt (Solutio zinci chlorati, Pulvis ad irrigationem, Pulvis zinci aluminati).

Cinksót tartalmaznak kis mennyiségben a protrahált hatású inzulinkészítmények is (cink-inzulin-protaminát), melyekben szintén indokolt lehet a cink mennyiségének ellenőrzése.

## A CINKMEGHATÁROZÁS KÜLÖNBÖZŐ MÓDSZEREI

### CINKMEGHATÁROZÁS IZZÍTÁST KÖVETŐ SÚLY SZERINTI MÉRÉSSEL

A cink-oxidos kenőcsök, rázókeverékek egy részében, melyek a kenőcsalapanyagokon kívül csak szerves hatóanyagokat tartalmaznak, a legegyszerűbben izzítást követő súly szerinti méréssel ellenőrizhetjük a cink-oxid mennyiségét. Általában legcélszerűbb 0,10—0,20 g cink-oxidnak megfelelő kenőcsmennyiséget bemérni tágasabb porcelán tégelybe. A tégelyt kezdetben óvatosan melegítjük, majd a kenőcs elégése után addig izzítjuk, míg az izzítási maradék (ZnO) már nem tartalmaz szénrészecskéket.

*A rögzítőtapaszok* cinktartalmát hasonló módon ellenőrizzük. A ragtapasz megfelelő mennyiségét az esetleges fedő mullszövettel együtt mérjük le, égetjük el, és izzítjuk ki.

*Bizmutsókat is tartalmazó készítményeket* nem ajánlatos elégetni. A bizmut-oxid részben beleolvad a tégely falába, s emiatt nemcsak a bizmutmeghatározás válik bizonytalanná, hanem az esetleg együttesen megkötött cink miatt a cink meghatározása is. A higanyt, illetőleg bizmutot tartalmazó gyógyszerek vizsgálatához hasonlóan, az ilyen készítményeket is salétrom-

savas kioldással, szerves anyagok jelenlétében pedig roncsolással kell az analízishez előkészíteni (67. old.).

Az izzításos módszerrel kapott eredmények elbírálásánál nem lehet figyelmen kívül hagyni, hogy tulajdonképpen izzítási maradékot határoztunk meg. Amennyiben kétely merülne fel, hogy az izzítási maradék a cinken kívül mást is tartalmaz, úgy ez esetben az izzítási maradékot savban feloldjuk, s a cinktartalmat külön meghatározzuk. E célra a kelatometriás titrálások a legalkalmasabbak, mivel az igen pontos gravimetriás módszert ($ZnNH_4PO_4$-csapadék formájában) hosszadalmassága miatt ma már ritkán veszik igénybe.

### CINKMEGHATÁROZÁS KELATOMETRIÁS TITRÁLÁSSAL

A cink mennyiségi meghatározására szolgáló kémiai módszerek közül a legelőnyösebb a közvetlen kelatometriás mérés, éspedig többnyire metiltimolkék indikátor mellett.

*a)* A meghatározás 0,005—0,1 m méretben egyaránt jó eredményeket ad. Az oldat térfogata 10—100 ml lehet. Legcélszerűbb gyengén savas oldatból kiindulni (bármilyen erős sav használható), s az oldat $p_H$-ját 0,3—2 g hexametilén-tetraminnal vagy megfelelő mennyiségű 20%-os hexametilén-tetramin-oldattal állítjuk be kb. $p_H = 5—6$ értékre. A metiltimolkék indikátorból a cink mennyisége és az oldat térfogata szerint 0,05—0,20 g-ot használunk, s a kék színű oldatokat EDTE mérőoldattal állandó sárga színig titráljuk.

*b)* Az előbbihez hasonló koncentráció- és oldattérfogat-viszonyok közt, egyes esetekben eriokromfekete-T indikátort is használhatunk indikátorként. Az oldat $p_H$-ját ez esetben 1—5 ml ammóniás ammónium-klorid tompító oldattal (a tompító oldat 10% ammóniát és 5% ammónium-kloridot tartalmaz) $p_H = 10—11$-re állítjuk be. (Az oldatban esetleg jelenlevő réznyomok az indikátor működését bizonytalanná teszik, ezért a rézionokat 1 csepp 5%-os kálium-cianid-oldattal komplexbe visszük, a cianid fölöslegét pedig 1 csepp 30%-os formaldehid-oldattal kötjük meg, mivel a cianid zavarja a cink mérését.)

1,00 ml 0,1 m EDTE-oldat 6,538 mg cinket ($Zn^{2+}$) mér.

## ELŐKÉSZÍTŐ ELJÁRÁSOK A CINK KELATOMETRIÁS MEGHATÁROZÁSÁHOZ

A cink kelatometriás meghatározásához az összetett gyógyszerkészítményeket természetesen elő kell készíteni.

1. A *kenőcs állományú* anyagokat, amennyiben azok olajok, zsírok vagy vazelinféleségek, petroléterrel vagy kloroformmal távolíthatjuk el. Itt ismét jó szolgálatot tesz a 7. ábrán (80. old.) látható centrifugaedény. De megfelel a célnak, ha a tágasabb pohárba lemért mintából kloroform vagy petroléter kisebb részleteivel oldjuk ki a kenőcs-alapanyagokat. Eljárhatunk úgy is, hogy a tágasabb pohárba mért mintára kloroform és híg salétrom-

sav, esetleg kénsav vagy sósav elegyét öntjük aszerint, hogy a cink mellett milyen szervetlen sók vannak még. (Bizmut- és ólomsóknál csak salétromsav jöhet számításba.) A minta egyes komponenseinek oldódása után a kétfázisú elegyet kvantitatíve választótölcsérbe mossuk, s a zsírokat, olajokat kloroformmal kirázva eltávolítjuk. A vizes fázisban a cink már meghatározható. Ha cink mellett más fémsók is voltak, ezek jelenlétében természetesen csak megfelelő segédkomplexképzőkkel lehet eredményhez jutni. Ilyen megoldásokat higany és cink, valamint bizmut és cink, illetőleg higany, bizmut és cink eseteire már ismertettük (91. old.). A következőkben még néhány lehetőségre szintén kitérünk.

A bizmuttartalmú kenőcsök, olajok vizsgálatával a 90. oldalon leírt *kétfázisú kelatometriás titrálást*, a cinktartalmú kenőcsök és rázókeverékek esetében is eredményesen használhatjuk. Ez esetben elegendő mindössze annyi híg salétromsavat vagy kénsavat venni, hogy a cink-oxid éppen feloldódjon. A zsiradékokat kloroformban oldjuk, majd hexametilén-tetraminnal tompított toldatban metiltimolkék indikátor jelenlétében titrálunk.

A kenőcsök és rázókeverékek előkészítéséhez természetesen a szokásos *roncsolási eljárások* is igen alkalmasak. Különösen kátrányos anyagokat, balzsamokat tartalmazó készítményeknél a tökéletes mineralizálás a legbiztonságosabb előkészítési mód. Ismételten hangsúlyozzuk, hogy a kelatometriás indikátorok miatt a roncsolás befejeztével alaposan ki kell forralni az oldatokból a hidrogén-peroxid vagy a nitrogén-oxidok, általában az oxidálóanyagok utolsó nyomait, mivel az indikátorok az oxidálóanyagoktól elroncsolódnak.

2. *Az ólom-acetátot is tartalmazó cink-oxidos* kenőcsöket, rázókeverékeket szintén az előbb leírt eljárások valamelyikével készítjük elő. Az ólom és cink mennyiségét pedig előzetes elválasztás nélkül kelatometriás titrálással határozhatjuk meg.

> Az ólmot és cinket tartalmazó mintegy 50—100 ml össztérfogatú salétromsavval gyengén megsavanyított oldatban 0,5 g szilárd kálium-nátrium-tartarátot oldunk, és 2—5 ml ammóniás ammónium-klorid tompító oldattal (103. old.) a $p_H$-t 10—11-re állítjuk be. Ezután a cinkionokat 0,5—1 g szilárd kálium-cianiddal komplexbe visszük, majd az ólom mennyiségét 0,1 m EDTE mérőoldattal eriokromfekete-T indikátor jelenlétében megtitráljuk. Színváltozás ibolyából kékbe. Ezután a cink mennyiségének meghatározása céljából az oldatban levő cink-cianáto-komplexet 1—3 ml 30%-os semleges formaldehidoldattal megbontjuk. A cianidból ekkor glikolsav-nitril képződik, s a felszabaduló cinkionok miatt az előbbiekben megtitrált oldat ismét ibolyásvörös színt ölt. Ily módon az oldat cinktartalmát szintén közvetlenül megtitrálhatjuk 0,1 m EDTE mérőoldattal.

3. *A hintőporok* előkészítése aránylag egyszerű a kenőcsökhöz képest. Többnyire savas kioldással célhoz jutunk. Megjegyzendő, hogy savas kezelés alkalmával a talkum is részben feltáródik. Emiatt csakis metiltimolkék indikátor jelenlétében lehet a szűredékben a cinket meghatározni ($p_H$ =

= 5—6). (Az eriokromfekete-T indikátor $p_H = 10—11$-nél a magnéziumot is jelzi.)

4. Az előkészítés szempontjából egyszerű feladatot jelentenek a *szemcseppek* és az irrigáló oldat készítéséhez való *sókeverékek*. E készítmények ellenőrzése tulajdonképpen a különböző fémsók egymás melletti mérését jelenti. Ezeket a meghatározásokat az igen bőséges lehetőségeket nyújtó kelatometriás módszerek birtokában — az esetek legnagyobb részében előzetes elválasztások nélkül — igen könnyen el lehet végezni.

*Alumínium-, cink- és réztartalmú* mintákban — így a fertőtlenítő oldatok készítéséhez rendelt timsó, réz- és cink-szulfát-tartalmú sókeverékekben — az egyes alkotórészeket előzetes elválasztás nélkül is mérhetjük egymás mellett.

A gondosan homogenizált mintából annyit mérünk be és oldunk fel néhány csepp híg kénsavval megsavanyított vízben, hogy a legnagyobb mennyiségben szereplő komponens (többnyire timsó) kb. 10 ml 0,1 m komplexon mérőoldatot fogyasszon. Először a réz mennyiségét célszerű meghatározni, mégpedig jodometriásan, mivel így sem a cink, sem az alumínium nem okoz zavart. E célból a becsiszolt dugós Erlenmeyer-lombikban levő éppen csak savas kémhatású kb. 50 ml össztérfogatú oldathoz 3 ml 10%-os ecetsavat öntünk, az oldatban 0,5 g kálium-jodidot oldunk, és 5 percig állni hagyjuk. Ezután a kiválott jódot, keményítőt használva jelzőnek, megtitráljuk.

Az alumínium mennyiségének meghatározása végett a tioszulfáttal megtitrált oldathoz 0,05 g aszkorbinsavat szórunk, és a réz(I)-jodidtól csapadékos elegyet ammóniával cseppenként addig elegyítjük, míg az oldat már éppen csak savanyú kémhatású. A gyengén savas oldathoz — a várható alumínium- és cinktartalomhoz számított ismert fölöslegben — 0,1 m EDTE-oldatot mérünk. Az oldat $p_H$-ját kb. 2 g hexametilén-tetraminnal kb. $p_H = 5—6$-ra beállítjuk, felforraljuk, majd lehűtjük. Ezután az EDTE-oldat fölöslegét 0,1 m cink mérőoldattal metiltimolkék indikátor mellett visszamérjük. Színváltozás sárgából kékesbe. Ily módon megmértük az alumínium és cink együttes mennyiségét. A megtitrált oldatban 2—3 g ammónium-fluoridot ($NH_4F$) oldunk, és a reakcióelegyet felforraljuk. Az előzőkben átmeneti színig titrált oldat visszasárgulása jelzi, hogy a fluoridionok az alumíniummal stabilis komplexet $[AlF_6]^{3-}$ képezve, az alumíniummal egyenlő értékű EDTE szabaddá vált. A felszabaduló EDTE mennyiségét cink mérőoldattal megtitrálva, megkapjuk az alumínium mennyiségét. A cinkre fogyott EDTE mérőoldat mennyiségét pedig az utóbbi két mérés különbsége adja meg.

*Timsó- és cink-szulfát-tartalmú porkeverékek* esetében hasonlóan járunk el. A meghatározás részletei csak annyiban különböznek az alumínium-, cink- és réztartalmú minták vizsgálatánál leírtaktól, hogy a gyengén megsavanyított oldathoz ismert feleslegben rögtön 0,1 m EDTE-oldatot adunk. Ennek fölöslegét 0,1 m cink mérőoldattal visszamérve megkapjuk a cink és alumínium együttes mennyiségére fogyott 0,1 m EDTE mérőoldat

mennyiségét. Ezután ammónium-fluoriddal megbontva az Al-EDTE-komplexet, a szabaddá váló EDTE mennyiségét 0,1 m cink mérőoldattal mérjük, mely egyben az alumínium mennyiségével ekvivalens.

## KIS MENNYISÉGŰ CINK MEGHATÁROZÁSA

A cink-protamin-inzulint tartalmazó protrahált inzulinhatást biztosító készítményekben a cink mennyiségét csak mikromódszerekkel lehet meghatározni.

### MEGHATÁROZÁS DITIZONOS SZÍNRE-TITRÁLÁSSAL

A kis mennyiségű cink meghatározásának egyik lehetősége az úgynevezett ditizonos színre-titrálás. Ez a módszer a cinkkel képzett kélátditizonát és a ditizon szén-tetrakloridos oldatai eltérő színének összehasonlításán alapszik. Az ismertetésre kerülő eljárás során a kis mennyiségű cinket tetszőleges, de kis fölöslegben vett ditizonnal reagáltatjuk. Ilyen esetben a fém-ditizonát ibolyásvörös színével a fölöslegben maradt ditizon zöld színe keverékszínt képez. A ditizon fölöslegét úgy választjuk meg, hogy a szemünknek legmegfelelőbb keverékszínt kapjuk, mivel a keverékszínek árnyalatváltozását a szem igen jól tudja követni. A cink mennyiségének meghatározása végett a vizsgálandó oldattal reagáltatott ditizonoldat térfogatával pontosan megegyező mennyiségű ditizonoldat-részletet párhuzamos kísérletben cink mérőoldattal azonos színre titrálunk. E párhuzamos kísérletben természetesen csak akkor fogunk a vizsgálandó oldattal megegyező színű oldatot kapni, ha az összehasonlító oldatban már csak annyi ditizon maradt elreagálatlanul, mint az ismeretlen oldatban.

A meghatározáshoz az ún. kicsapó folyadékkal össze nem elegyített cink-inzulin-protaminát-oldat 1,00 ml-es részletét, mérőlombikban 20,00 ml-re hígítjuk, és ebből az oldatból általában 1,00 ml-t használunk fel. Ezt a mennyiséget 25 ml-es mérőlombikban 2 ml 10%-os nátrium-acetát-oldattal és szükség esetén annyi 10%-os kénsavval elegyítjük, hogy az oldat $p_H$-ja 5—6 legyen. Az oldathoz a várható cinktartalom arányában bürettából 2—10 ml szén-tetrakloridos ditizonoldatot csurgatunk, s az egyes részletek hozzáadása után 2—5 percig alaposan rázzuk. A ditizonoldatot addig adagoljuk, míg a szén-tetrakloridos oldat színében már zöldes árnyalat is jelentkezik, s így a ditizon kis fölöslegben lesz már. Ezután a cink mennyiségének megállapításához az összehasonlító üres kísérletben hasonlóan járunk el, azzal az eltéréssel, hogy a vizsgálandó oldat helyett annak térfogatával megegyező mennyiségű vizet mérünk be. Az így kapott kétfázisú elegyet ml-enként 1 μg cinket tartalmazó cink-szulfát mérőoldattal addig titráljuk, míg a szén-tetrakloridos ditizonoldat színe a vizsgálandó anyagot tartalmazó oldat szén-tetrakloridos fázisának színével megegyezik. Titráláskor a cinkoldatot kis részletekben adagoljuk, és erősen összerázzuk az oldatot. Az összehasonlításkor a szén-tetrakloridos fázis színét a legjobban a lefelé fordított mérőlombik nyaki részében

tudjuk megfigyelni. A módszernek igen nagy előnye, hogy csak az összehasonlító oldatot titráljuk, így szükség esetén a titrálást többször is megismételhetjük anélkül, hogy a vizsgálandó oldatból új mintát kellene venni.

A meghatározáshoz csak gondosan megtisztított ditizonoldatot és ditizonos kirázással fémmentesített nátrium-acetát-oldatotot használunk.

*Ditizonoldat készítése.* Kb. 30 mg ditizont kis üvegtálban 0,5 ml desztillált kloroformmal eldörzsölünk, majd a kloroformos elegyet szén-tetrakloriddal átmosott kis papirosszűrőn, összesen 100 ml szén-tetrakloriddal nagyobb (200—250 ml) rázótölcsérbe szűrjük. (A rázótölcsér csapját csak kevés vízzel szabad megnedvesíteni.) A szén-tetrakloridos oldatból a ditizont háromszor 30 ml 1%-os ammóniaoldattal kirázzuk, majd az egyesített ammóniás oldatot még 20 ml szén-tetrakloriddal is kirázzuk. Az így megtisztított vizes ammóniás ditizonoldathoz 25 ml szén-tetrakloridot öntünk, s a vizes fázist kénsavval megsavanyítva, az elegyet összerázzuk. A ditizon ismét a szén-tetrakloridos fázisba kerül. A ditizon teljes mennyiségét három ízben, egyenként 25 ml szén-tetrakloriddal tudjuk kivonni a kénsavas vizes oldatból. Az egyes szén-tetrakloridos részleteket szén-tetrakloriddal átmosott kis papirosszűrőn megszűrve egyesítjük.

## MEGHATÁROZÁS JODOMETRIÁS MÉRÉSSEL

*Kis mennyiségű cinket* meghatározhatunk *jodometriás mikrotitrálással* is, előzetes roncsolás után. A cinknek egészen kis mennyiségeit ugyanis kvantitatíve le lehet választani etanolos oldatban $Zn[Hg(CNS)_4]$ csapadékjaként. A kiszűrt csapadék cinktartalmát a rodanidkomponensen keresztül jodometriásan lehet megmérni, az alábbi folyamatok alapján:

$$CNS^- + 4\,Br_2 + 4\,H_2O = BrCN + 7\,Br^- + SO_4^{2-} + 8\,H^+ \qquad (1)$$

$$BrCN + 2\,I^- = I_2 + Br^- + CN^-. \qquad (2)$$

A csapadék összetételéből és az előbbi egyenletekből adódóan az egyenértéksúly a cink ionsúlyának nyolcadrésze lesz (m/8).

A meghatározáshoz a foszfátos lecsapó oldattal össze nem kevert cink-inzulin-protaminát-oldatból 1,00—2,00 ml-t platina tégelyben 4—5 csepp tömény kénsavval beszárítunk, majd óvatosan elhamvasztunk, míg szénrészecskék már nem maradnak vissza. A szárazmaradékot 1—2 ml 0,02 n kénsavban enyhe melegítéssel oldjuk. A kénsavas oldatot vízzel 25 ml-es főzőpohárba öblítjük, s térfogatát vízfürdőn vagy infrasugárzó alatt 3 ml-re betöményítjük. A forró oldatból a cinket cseppenként adagolt 5 ml 5%-os etanolos kálium-tetrarodanáto-merkurát(II)-oldattal leválasztjuk. A leválott csapadékot még 1—2 percig melegen hagyjuk, majd 12 órai állás után üvegszűrőre (G 3) gyűjtjük, háromszor 2 ml etanollal kimossuk, és az etanolt leszívatjuk. A csapadékot háromszor 4 ml forró 2 m sósavval leoldjuk, és háromszor 5 ml vízzel kimossuk. Az oldatokat 100 ml-es becsiszolt dugós Erlenmeyer-lombikban fogjuk fel, majd brómos vízzel maradandó sárga színig elegyítjük. A bróm fölöslegét 1 ml 5%-os fenollal kötjük meg, s 10 perc várakozás után 0,2 g kálium-jodidot szórunk az oldatba. A kiválott jódot 20 perc múlva mérjük 0,01 n nátrium-tioszulfát mérőoldattal. Indikátor 5—6 csepp 1%-os keményítőoldat.

1,00 ml 0,01 n nátrium-tioszulfát-oldat 0,0817 mg cinket ($Zn^{2+}$-t) mér.

*5%-os etanolos kálium-tetrarodanáto-merkurát(II)-oldat.* 2,7 g higany(II)-kloridot 30 ml etanolban oldunk, s az oldathoz 3,9 g kálium-rodanidnak 60 ml etanollal készült oldatát elegyítjük. A képződő kálium-kloridtól csapadékos etanolos oldatot 12 óra múlva papírszűrőn 100 ml-es mérőlombikba szűrjük, s az oldat térfogatát 100 ml-re kiegészítjük.

IRODALOM

1. Schulek E.: Gyógyszerészi chemiai vizsgáló módszerek, „A Magyar Gyógyszerkönyv IV. kiadásának ismertetése". Magy. Gyógysz. Tud. Társ. kiadása, Budapest 1934, 85—115. old. — 2. Schulek E.—Kőrös E.—Kéthelyi J.: Adatok a ciánkomplexképző fémek brómciánon át történő meghatározásához. Magy. Kém. Folyóirat **63,** 229 (1957). — 3. Barcza L.—Schulek E.: Adatok injekciós készítmények cinkszennyeződésének meghatározásához. Acta Pharm. Hung. **30,** 1 (1960). — 4. Krausz, I.—Endrői-Havas, Á.: Anwendung von Merkurirhodanidkomplexen in der Mikroanalyse I. Acta Chim. Hung. **26,** 129 (1961).

# AZ ALUMÍNIUMTARTALMÚ GYÓGYSZERKÉSZÍTMÉNYEK VIZSGÁLATA

Az alumínium egyik gyakori vegyületét, a timsót többnyire cink-szulfáttal, esetleg még réz-szulfáttal együtt osztatlan porként rendelik fertőtlenítő és adsztringens hatása miatt (pl. Pulvis zinci aluminati). (Ilyen készítmények ellenőrzésére eljárást a cinktartalmú gyógyszerkészítményeknél ismertettünk, 110. old.)

Gyakori külsőlegesen használt alumíniumkészítmény az alumínium-acetát-tartarát-oldat, valamint a hasonló összetételű, s általában Burow-oldat néven ismert antiflogisztikumok. E készítményeket gyakran kenőcsökben is rendelik (Unguentum aluminii acetici tartarici, Unguentum contra dolorem, Unguentum zinci aluminati stb.).

A kolloidális alumínium-hidroxidot a gyomorsavtúltengés kezelésére, ritkábban osztatlan porként (Pulvis aluminií antacidus), főleg azonban tablettázott készítményekben használják. Atropin, atropintartalmú kivonatok (Extr. Belladonnae) a leggyakoribb kísérő hatóanyagok.

Egyes immúnbiológiai készítmények adszorbensként kolloid alumínium-hidroxidot, esetleg -foszfátot tartalmaznak. Protrahált gyógyszerhatás eléréséhez használják antibiotikum injekciókban az alumínium-monosztearátot. Utóbbi gyógyszerkészítményeket természetesen elsősorban immúnbiológiai szempontból, illetve a megfelelő antibiotikum alapján kell minősíteni, de az alumínium mennyiségének ellenőrzését sem lehet mellőzni, mivel egyes gyógyszerkönyvek azt is határértékekhez kötik.

## AZ ALUMÍNIUM MEGHATÁROZÁSÁNAK LEHETŐSÉGEI

Az alumínium mennyiségét általában vagy gravimetriás méréssel, vagy kelatometriás titrálással szokás meghatározni.

### SÚLY SZERINTI MEGHATÁROZÁS

A súly szerinti meghatározáshoz az alumíniumot $Al(OH)_3$-csapadékként választjuk le, többnyire ammónium-hidroxiddal vagy a hidrolízises leválasztáshoz használatos reagensek (nátrium-tioszulfát, hexametilén-tetramin stb.) valamelyikével. Igen fontos, hogy a csapadékot 1000° fölött izzítsuk $Al_2O_3$-

dá, mert csak ezen a hőmérsékleten képződik a nem higroszkópos, stabilis módosulat. (A meghatározás részleteire vonatkozóan az analitikai kézikönyvekre utalunk.)

## KELATOMETRIÁS MEGHATÁROZÁSOK

Az *alumíniumot kelatometriásan* csak indirekt titrálással lehet mérni. Bár az Al-EDTE-komplex stabilitása igen nagy, az alumínium és EDTE mégis csak vontatottan reagál egymással, a szintén nagy stabilitású alumínium-akvokomplexek, vagyis az alumínium erős hidratáltsága miatt. Ezért a meghatározás alkalmával gyengén savas ($p_H = 2-3$) oldatban EDTE nagy fölöslegével kell reagáltatni a mérendő alumíniumot, sőt célszerű az elegyet meg is melegíteni. Az EDTE fölöslegének visszamérésére az irodalomban különböző megoldások találhatók.

A méréshez az oldatot gyengén megsavanyítjuk ($p_H = 2-3$), majd ismert fölöslegben 0,1 illetve 0,01 m EDTE mérőoldattal elegyítjük, és az oldatot néhány percig forraljuk. A forró oldatot 2—3 csepp fenolftalein jelenlétében híg ammónium-hidroxid-oldattal éppen meglúgosítjuk, s újra felforraljuk, majd lehűtjük, s a híg sósavtól éppen savanyú oldathoz 1—2 g szilárd hexametilén-tetramint szórunk ($p_H$ kb. = 6). A továbbiakban az EDTE-oldat fölöslegét 0,01, illetve 0,1 m cink mérőoldattal metiltimolkék indikátor mellett (0,1—0,3 g) mérjük vissza. Színváltozás sárgából éppen kezdődő kékes színbe.

Az alumínium-acetát-tartarát-tartalmú oldatokban az alumíniumot a kelatometriás méréssel előkészítés nélkül közvetlenül meg lehet határozni.

Az alumínium-acetát-tartarátot tartalmazó kenőcsökből többféleképpen is izolálhatjuk az alumíniumot a meghatározáshoz. Így hasonlóan az ólom-, valamint a cinkkészítményeknél leírtakhoz, a mintát híg sósavval vagy kénsavval forraljuk, majd lehűtés után a kifagyott zsiradékokat nedves szűrőpapiroson egyszerűen kiszűrjük. Eltávolíthatjuk a kenőcsanyagokat sósavas vagy kénsavas elegyből kloroformos kirázással is. A kizárólag szilárd hatóanyagokat tartalmazó kenőcsök előkészítésénél jól bevált egyszerű petroléteres vagy kloroformos kioldást, jelen esetben a kenőcsök viszonylag tekintélyes víztartalma miatt (alumínium-acetát-tartarát-oldat) nem célszerű használni.

Egyes esetekben (pl. amikor sok az organikus kísérőanyag) a teljes roncsolás célravezető. Ugyancsak ez a legmegfelelőbb, amennyiben alkaloidokat tartalmazó alumínium-hidroxid-gél készítményekben, kifejezetten csak az alumíniumtartalmat kívánjuk meghatározni.

## KIS MENNYISÉGŰ ALUMÍNIUM MEGHATÁROZÁSA OLTÓANYAGOKBAN

Kis mennyiségű alumíniumot az alumínium-o-oxi-kinolin-komplexeként lehet izolálni, mely vízben oldhatatlan, jól szűrhető csapadék. Az alumínium meghatározását a továbbiakban igen megkönnyíti az o-oxi-kinolin brómozhatósága. Az o-oxi-kinolin brómozásakor dibrómszubsztitúciós termék keletkezik (351. old.). Az alumí-

nium-o-oxi-kinolin-csapadékban az alumínium-o-oxi-kinolin aránya 1 : 3, ezért a brómozásos meghatározás révén az alumíniumot m/12 egyenérték alapján mérjük, ami igen kis alumíniummennyiségek mérésénél is kielégítő pontosságot biztosít.

Alumínium-hidroxid-gél-tartalmú oltóanyagok alumíniumtartalmának ellenőrzéséhez az oltóanyagból összerázás után 5,00 ml-nyit 50 ml-es mérőlombikban 3—5 ml 2 m sósavban oldunk, s az oldatot vízzel kiegészítjük. E törzsoldatnak 5,00 ml-ét (kb. 0,2 mg Al) roncsolólombikban 1 ml tömény kénsav és elegendő tömény hidrogén-peroxid elegyével elroncsoljuk. A kénsavas oldatot kevés vízzel 100 ml-es főzőpohárba öblítjük, és 2 m ammóniaoldattal elegyítjük, míg éppen zavaros lesz az oldat, majd 1—2 csepp 2 m sósavval a csapadékot éppen feloldjuk. Az így lesemlegesített, illetőleg éppen savanyú oldat térfogatát vízzel 20 ml-re egészítjük ki, és 1—2 csepp 25%-os ecetsavval megsavanyítjuk. Az oldatot forrásig melegítjük, majd 1 ml oxinoldattal és 1 ml 25%-os nátrium-acetát-oldattal elegyítve, az alumíniumot leválasztjuk. A leváló csapadékot forralással tömörítjük, majd lehűtve kis vattaszűrőre szűrjük. A csapadékot a lecsepegő szűredék kis részleteivel visszük szűrőre, majd 20—30 ml telített oxinoldattal kimossuk. A mosófolyadékot leszívatjuk, s annak utolsó részleteit három ízben 1—1 ml vízzel a szűrőből kiszorítjuk. A szűrőn levő csapadékot 20 ml forró 2 m sósav kisebb részleteivel (kb. 5—5 ml) leoldva, a lecsepegő szűredéket 300 ml-es brómozólombikba fogjuk fel, s a szűrőt végül 30 ml vízzel még kimossuk. A sósavas oldatban 0,5 g kálium-bromidot oldunk, s 1 csepp metilvörös vagy p-etoxi-krizoidin indikátor mellett annyi 0,01 n kálium-bromát mérőoldattal elegyítjük, míg az oldat elszíntelenedik, illetőleg a kiváló brómtól sárga színű lesz, majd még az így elfogyott mérőoldat egyötödét is hozzácsepegtetjük. Az így kis fölöslegben hozzáadott kálium-bromát mérőoldat fölöslegét — 0,5 g kálium-jodidot adva hozzá — és 150 ml vízzel rögtön meghígítva, 0,01 n nátrium-tioszulfát mérőoldattal jodometriásan visszamérjük.

1,00 ml 0,01 n kálium-bromát-oldat 0,02248 mg Al-ot mér.

Nagyobb alumíniummennyiség esetében hasonlóképpen járunk el, csak az alumíniumot 0,5 ml 25%-os ecetsav 2,5 ml oxinoldat és 3 ml 25%-os nátrium-acetát elegyével választjuk le. Az oxin mennyiségét pedig 0,1 n méretben határozzuk meg. [Oxinoldat: 5 g porított oxint (o-oxi-kinolint) vízfürdőn melegítve 10 ml tömény ecetsavban oldunk, majd a lehűtött oldatot vízzel 100 ml-re hígítjuk. A csapadék mosásához szükséges *telített oxinoldatot* 1 g oxin és 200 ml víz elegyével készítjük, s az oldat tisztáját használjuk.]

## ALUMÍNIUM-MONOSZTEARÁT VIZSGÁLATA ANTIBIOTIKUMOK MELLETT

A protrahált gyógyszerhatás elérése céljából egyes injekciók alumínium-monosztearátot tartalmaznak. E lényegében csak segédanyagnak minősülő vegyület mennyiségi meghatározása gyakran igen lényeges lehet az ellenőrzés szempontjából. Az alumínium-monosztearát-, illetve részben palmitát-vegyületet az ellenőrzése során a szokásos tisztasági, minőségi vizsgálatokon kívül egyfelől az alumínium, másfelől a zsírsavtartalom alapján szokás minősíteni (lásd Ph. Hg. VI. II. 460—61. old.). Az alumíniumtartalmat kénsavas vagy sósavas hidrolízist követő petroléteres extrakció után a legegyszerűbb kelatometriásan mérni, míg a zsírsavak mennyiségét az oldószer elpárologtatása után akár súlyméréssel is megállapíthatjuk.

A különböző injekciós készítményekben már közelről sem ilyen egyszerű az alumínium-monosztearát mennyiségét megállapítani. Többnyire már csak azért sem, mert a főként olajos injekciókból a petroléteres extrakció során a zsírsavakkal együtt az olaj is kioldódik, ami a zsírsavak meghatározását igen megnehezíti.

Ilyen problémát jelentett az egy időben igen elterjedten használt prokain-penicillint tartalmazó olajos injekcióban az alumínium-monosztearát mennyiségének ellenőrzése. A készítményt savval hidrolizáljuk, majd petroléterrel (pentánnal) rázzuk ki. Ekkor a petroléteres fázisba a zsírsavakon és az olajon kívül a penicillinsav is átoldódik. Ezért az oldószer eltávolítása után etanolos lúgos kirázással a zsírsavakat és a penicillinsavat az olajtól kell megszabadítani. Utána a zsírsavakat magnézium-

-sztearátként, illetve -palmitátként leválasztva különítjük el a penicillinsavtól. Az elválasztott zsírsavas magnézium csapadékot sósavval vagy kénsavval oldjuk fel. A felszabadított zsírsavakat most már petroléterrel kirázva, tudjuk tisztán izolálni. A petroléter elpárologtatása után a zsírsavak mennyiségét egyrészt súlyméréssel s megállapíthatjuk, másrészt 0,1 n etanolos kálium-hidroxid mérőoldattal fenolftalein indikátor mellett meg is tudjuk titrálni.

Az alumínium mennyiségét jelen esetben a legcélszerűbb külön mintából előzetes tömény kénsav és tömény hidrogén-peroxidos roncsolás után meghatározni. A különböző módszerek közül a kelatometriás titrálást, vagy pedig kis alumíniummennyiségek esetében az oxinos leválasztást követő bromatometriás mérést lehet javasolni.

## IRODALOM

1. Szakácsné Pintér M.: Supracillin injekciók alumínium-monosztearát tartalmának meghatározása. (Nem publikált analízis.) — 2. Schulek, E.—Clauder, O.: Beiträge zur bromatometrischen Bestimmung des o-Oxychinolins. Bestimmung des o-Oxychinolins in Arzneizubereitungen. Z. anal. Chemie **108,** 385 (1937). — 3. Kovách A.—Vastagh G.: Az alumínium meghatározása gyógyszerkészítményekben. Acta Pharm. Hung. **29,** 149 (1959).

# MIKROMENNYISÉGŰ KOBALT MEGHATÁROZÁSA A $B_{12}$-VITAMIN GYÁRTÁSI ALAPANYAGAIBAN

Gyógyszeranalitikai szempontból a kobalt, mint a $B_{12}$-vitamin, a ciano-kobolamin alkotóeleme jelentős. A tiszta ciano-kobolamin minőségi ellenőrzésére, mennyiségi meghatározására mind az ultraibolya, mind a látható fény tartományában kiválasztott hullámhosszokon jelentkező fényabszorpció mérése a legalkalmasabb. Erre vonatkozóan a gyógyszerkönyvek részletes előírást nyújtanak. (A VI. Magyar Gyógyszerkönyv egyrészt 361 nm és 278 nm, valamint a 361 nm és 550 nm hullámhosszakon 0,04%-os oldatokkal mért extinkciók hányadosait adja meg, másrészt a készítmény tartalmi meghatározását írja elő 361 nm hullámhosszon.)

A $B_{12}$-vitamin gyártása során egyes esetekben azonban szükség lehet a fermentációs lehez használt alapanyagoknak vagy a fermentációs lének várható $B_{12}$-vitamin-tartalmáról tájékozódni. E célból a bioszintézisnek e kezdeti szakaszán a kobalttartalmat célszerű meghatározni. A viszonylag kis kobaltkoncentráció és a jelenlevő nagy mennyiségű szerves anyag miatt csakis mikromeghatározások jöhetnek számításba, és ezeket is gondos előkészítés, roncsolás, dúsítás kell megelőzze. Az ismertetésre kerülő eljárás azoknak a különleges szempontoknak és vizsgálati módszereknek a bemutatására is alkalmas, melyeket általában a szerves anyagokban (pl. penicillintáptalaj stb.) előforduló nehézfémnyomok mikromeghatározásánál célszerű követni.

## RONCSOLÁS ÉS ELŐVIZSGÁLAT

Szerves anyagokat tartalmazó mintákban fémnyomokat csakis tökéletes mineralizálás után lehet biztonságosan kimutatni vagy meghatározni. Fémnyomok meghatározásáról lévén szó, mineralizálásként égetés, ham-

vasztás szóba sem jöhet, hiszen a magas hőmérsékleten még a legjobb minőségű kvarc tégely falába is könnyen beépülhetnek a képződő fém-oxidok. Legmegfelelőbb a nedves roncsolás, éspedig a 68. oldalon már leírt módon tömény salétromsav—tömény kénsav—tömény hidrogénperoxid elegyével. A sok szerves anyag miatt többnyire az ún. fordított roncsolási technikával dolgozunk. (A roncsoló elegyhez adagoljuk kis részletekben a roncsolandó mintát.) Még nedves feltárásnál is igen fontos, hogy a roncsolás rövid ideig tartson, mert az edényzet fala fémnyomokat képes megkötni, de az üveg nyomelemei közül is kioldódhatnak egyesek.

Az elroncsolt mintában levő nyomelemekről a legegyszerűbben emissziós színképelemzéssel kaphatunk tájékoztatást. E vizsgálat eredményei alapján tudjuk a legalkalmasabb dúsítási, illetőleg elválasztási rendszert kidolgozni. Nehézfémnyomok vizsgálatánál ezt az elővizsgálatot feltétlenül célszerű elvégezni. Igen gyakran már a színképelemzés előtt is kell részleges elválasztást, dúsítást végezni, különösen viszonylag nagy mennyiségű vas jelenlétében. A nyomelemek spektrográfiás kiértékelését ugyanis a vas zavarja. A színképelemzéssel kapott tájékoztató elővizsgálatok adatai alapján tervezett elválasztási és dúsítási eljárást, valamint a meghatározást is előbb modellkísérletben végezzük el. E célra analitikai tisztaságú vegyszerekből készült, ismert összetételű és töménységű teljesen tiszta ionoldatokat készítünk. Csakis a modellkísérlet megnyugtató eredményei alapján szabad a vizsgálati minta analíziséhez hozzákezdeni.

## DÚSÍTÁS ÉS ELVÁLASZTÁS

Mivel mikromennyiségekről van szó, a dúsításhoz és az egyes ionok elválasztásához a komplexképzésen, illetőleg komplexek extrakciós elválasztásán felépülő módszerek alkalmasak. Csapadékos elválasztás szóba sem jöhet, hiszen az elválasztandó ionok koncentrációja a csapadékképződés határát sokszor el sem éri. A makrokomponensek csapadékként való leválasztása pedig éppen a jelen esetben értékes mikrokomponensek miatt nem megfelelő. Ugyanis a csapadék leválásakor fellépő együttleválás, okklúzió, adszorpció stb. jelenségek éppen a mikrokomponenseket veszélyeztetik.

A fémkomplexek extrakciós elválasztására igen gazdag irodalom és bőséges kísérleti tapasztalat alapján számos megoldást nyújt a ditizonos eljárás. A ditizon a fémek nagy részével igen stabil komplexet képez, mint ez a 2. táblázatból is látható. Az egyes fémkomplexek stabilitásának $p_H$-függését, a komplexeknek vízben, illetőleg szén-tetrakloridban való eltérő oldékonyságát jól felhasználhatjuk a fém-ditizonátok egymástól való elválasztására. A fém-ditizonátok és a fémmel el nem reagált ditizon eltérő színe miatt extrakciós elválasztásnál könnyen nyomon lehet követni a fém-ditizonát-képződést, vagyis a kvantitatív extrakciót. A ditizonos extrakció előnyei a szén-tetraklorid-oldószernek is köszönhetők. Nem peroxidosodik, és nem gyúlékony, mint az éter, könnyen regenerálható, tisztítható. A víznél nagyobb fajsúlya révén könnyű a vizes oldatokat ismételten kirázni, mivel mindig csak az alsó szén-tetrakloridos fázist kell elkülöníteni. A ditizonnal kivont fémek további vizsgálatát az is nagyon megkönnyíti,

2. táblázat

Ditizonkomplexek

| Fémion | Komplex, K = keto E = enol | A komplex színe $CCl_4$-ban | Az extrakció optimális $p_H$-ja |
|---|---|---|---|
| Bi(III) | K | narancssárga | 2, ($CCl_4$) |
| | E | narancsvörös | lúgos oldatból |
| Cd(II) | K | vörös | lúgos oldatból |
| Co(II) | K | ibolya | 7—9 |
| Cu(II) | K | vörösesibolya | híg ásványi savból |
| | E | sárgásbarna | lúgos oldatból |
| Au(III) | | sárga | híg ásványi savból ($CHCl_3$) |
| Fe(II) | | vörösesibolya | 6—7, ($CCl_4$) |
| Mn(II) | | barnásibolya | 11, ($CHCl_3$) |
| Hg(I) | K | narancs | híg ásványi savból |
| | E | bíborvörös | lúgos oldatból |
| Hg(II) | K | narancssárga | híg ásványi savból |
| | E | bíborvörös | lúgos oldatból |
| Pb(II) | K | cinóberpiros | 8,5—11, ($CHCl_3$) |
| Ni(II) | | barnás | gyengén lúgos oldatból |
| Pd(II) | E(?) | barnásvörös | híg ásványi savból ($CHCl_3$) |
| | K | barnászöld | |
| Pt(II) | | zöld, a vizes fázis ibolyás | gyengén savas oldatból |
| Ag(I) | K | sárga | híg ásványi savból |
| | E | vörösesibolya (nem oldódik) | lúgos oldatból |
| Tl(I) | K(?) | vörös | 9—11, ($CCl_4$) |
| Sn(II) | K | narancs | 4, 6—9 |
| Zn(II) | K | bíborvörös | 6—8,3, citrátpuffer ($CHCl_3$) |

hogy a fém-ditizonátokról az oldószert kis desztilláló készülékben igen könnyű ledesztillálni, s a visszamaradt fém-ditizonátot szükség esetén mindössze néhány csepp tömény kénsav és tömény hidrogén-peroxid elegyével igen gyorsan el lehet roncsolni.

Az extrakciós dúsításon kívül egyes esetekben a fém-ditizonát-komplex szén-tetrakloridos oldatát a fém mennyiségi meghatározására is közvetlenül fel lehet használni. A lehetőségek közül főleg az irodalomból is jól ismert különböző színre-titráláson alapuló eljárások, valamint a fotometriás kiértékelések jönnek számításba. (A színre-titrálásos módszerre lásd cinknyomok meghatározása, 111. old.)

## MIKROMÓDSZEREK A KOBALT MEGHATÁROZÁSÁRA

A kobalt mikromennyiségeinek meghatározásához elterjedten használt módszer a kobalt-nitrozo-naftol-komplexek fotometriás kiértékelése. Az 1-nitrozo-2-naftol-kobalt(III)-komplex oxidálószerek jelenlétében is

stabil, és kloroformban, szén-tetrakloridban jól oldódó vegyület. Így különösen olyan esetekben, amikor a kobalt szelektív elválasztása is szükséges, érdemes a nitrozo-naftolos extrakcióval egybekapcsolni a meghatározást. Egyszerűbb esetekben igen megfelel a célnak az 1-nitrozo-2-naftol-3,6--diszulfonsav-reagens (nitrozo-R-só), mely szintén szelektív kobaltreagens, és a kobalt(III) komplexei is jól oldódnak vízben. (Az említett módszereket a legtöbb kézikönyv ismerteti.)

A fotometriás módszerek azonban többnyire legfeljebb a 10 μg/ml tartományig használhatók. Ennél kisebb fémmennyiségeket azok katalitikus hatása alapján a SZEBELLÉDY által bevezetett módszerek segítségével lehet kimutatni, illetve mérni. A kobalt katalitikus kimutatására javasolt reakciók legnagyobbrészt hidrogén-peroxid és különböző aromás, illetve kondenzált aromás oxivegyületek közt lúgos közegben kis sebességgel lejátszódó redoxifolyamatok. A reakciókat élénk színváltozás kíséri, így a reakció előrehaladását sok esetben szabad szemmel is lehet követni. E reakciók mennyiségi meghatározásra is alkalmasak, mivel a katalizátor (vagyis a kobalt) koncentrációja és a katalizált redoxifolyamat lezajlásához szükséges reakcióidő közt arányos összefüggés áll fenn.

A katalitikus reakciók kiértékelésekor azonban éppen e reakciók tulajdonságai miatt egy sereg mellékkörülményre is tekintettel kell lenni. Bár a kobalt — mint katalizátor — szelektív viselkedést tanúsít az említett reakciókban, ugyanakkor a katalizált redoxifolyamat redukálószereinek mint komplexképzőknek az idegen ionokkal esetleg kialakult komplexe az alapreakció lefutását már megváltoztathatja. Tehát még szelektív katalitikus reakciók esetében is a biztonságos kiértékeléshez ismerni kell a jelenlevő egyéb fémionokat s azok közelítő mennyiségét. A színképelemzéssel végzett elővizsgálatok, valamint a „modellanalízis" eredményei éppen ehhez jelentenek komoly segítséget. A kiértékelés további részleteit a teljes módszer leírásában ismertetjük.

## A FERMENTÁCIÓS LÉ KOBALTTARTALMÁNAK MEGHATÁROZÁSA

A ciano-kobolamin gyártásához használt fermentlé alapanyagai viszonylag igen kevés kobaltot (általában 0,5 μg/g) tartalmaznak nagy mennyiségű szerves anyag (csatornaiszap) mellett. A kobalton kívül aránylag elég sok vas, valamint a szokásos nyomelemek közül még réz, cink, ezüst, esetleg nikkel található, az előzőekhez képest tekintélyes mennyiségű alkáli- és földalkálisók és kovasav (homok) mellett.

Az alábbi eljáráshoz csakis teljesen tiszta vegyszereket, így kétszer desztillált vizet, desztillációval külön megtisztított savakat szabad használni.

A vizsgálati mintából (metániszap, cukorgyártási hulladékok) tágasabb főzőpohárba 30—50 g-ot mérünk (táramérlegen), és kétszer desztillált vízzel pipettázható állományúvá hígítjuk. Eljárhatunk olyképpen is, hogy a roncsolandó anyagot nagyobb (2—5 literes) Erlenmeyer-lombikban 100 ml 30%-os salétromsavval kb. 1 napig szobahőmérsékleten állni hagyjuk, esetleg időnként rövid időre vízfürdőre helyezzük. Az így előkészített elegyet kisebb részletekben adagoljuk és elroncsoljuk.

A roncsolást tágasabb (250 ml-es) roncsolólombikban vagy a 4. ábrán látható zárt rendszerű készülékben tömény salétromsav, tömény kénsav és tömény hidrogén-peroxid elegyével végezzük (lásd 68. old.). A teljesen mineralizált, mint-

egy 20—30 ml-nyi tömény kénsavas oldatot platina tálkában infrasugárzó alatt addig melegítjük, míg a kénsav teljesen elfüstöl. Amennyiben a vizsgált minta szilikátokat is tartalmaz, úgy a kénsav lefüstölése után a maradékot 1—2 ml tömény kénsavval újra megnedvesítjük, és szükség szerint kétszer-háromszor 3—5 ml kétszer desztillált fluor-hidrogénnel elegyítjük, majd óvatosan ismét szárazra párologtatjuk. (Ezeket a műveleteket csakis igen jól húzó vegyifülkében szabad végezni.) A szilikátmentes maradékból 50%-os kénsavval törzsoldatot készítünk (általában 10 vagy 25 ml térfogatra hígítva).

A tájékoztató emissziós színképelemzéshez a kénsavas törzsoldatnak kb. 1 ml-es részletét kis üvegcsónakba mérjük, és ún. forgó szénkorong-elektród eljárással 20 000 V-os szikragerjesztéssel vizsgáljuk (kondenzátorkapacitás 6000 pF, és 12,8 mH az önindukció) [3].

A színképelemzéssel megvizsgált mintáknak a már említett nyomfém-összetevői miatt a dúsítást az alábbiak szerint végezzük.

A kénsavas törzsoldat nagyobb részletét (pl. 5,00 ml) 250 ml-es rázótölcsérbe öntött mintegy 50—60 ml kétszer desztillált vízhez mérjük, és az oldat $p_H$-ját 2 m ammóniával, illetőleg 2 m kénsavval kb. $p_H = 1—2$-re állítjuk be. (A $p_H$-t elegendő a szokásos indikátorpapírokkal ellenőrizni.) A vizes oldatot ezután fémmentes szén-tetrakloridos ditizonoldattal ismételten kirázzuk. A ditizonos részleteket csakis az oldatfázisok tökéletes szétválása után különítjük el és gyűjtjük össze. A kirázást addig folytatjuk, míg a ditizonos fázis színe összerázás után sem különbözik a fémmentes ditizonoldat színétől. A savas oldatból a ditizonos extrakcióval a rezet, higanyt, ezüstöt, bizmutot stb., tehát a savas közegben stabilis ditizonátokat képező fémeket távolítottuk el. (Az összegyűjtött ditizonos oldatokat az analízis befejeztéig célszerű megőrizni.) Ezeket a fémeket azért extraháljuk kénsavas oldatból, hogy a jelenlevő vas(III), mely ditizonátot nem képez, ne oxidálja a ditizont. Az elválasztás szempontjából az is fontos, hogy a vas vas(III)ként legyen jelen, ezért kell a roncsolás befejeztével az elegyet tömény kénsavval forralni, majd a maradékot lefüstölni. Az előbbi ditizonos kivonás után a vizes oldatban a ditizonnal nem reagáló fémek, mint a vas(III), alumínium stb., valamint a savas közegben ditizonnal nem reagáló kobalt, nikkel, cink stb. maradtak vissza. A savas ditizonos kirázás után a vizes oldatot — 3—4 csepp fenolftaleint használva indikátorként — desztillált ammóniával éppen piros színig elegyítjük ($p_H = 8—9$). A gyengén lúgos oldathoz 50 ml térfogatonként 10 ml olyan 10%-os nátrium-citrát-oldatot öntünk, melyet előzőleg ditizonos kirázással a fémnyomoktól szintén megtisztítottunk. A lúgos citrátos oldatból a kobalt, nikkel, cink stb. fémeket szintén ditizonnal rázzuk ki, és a ditizonos oldatrészleteket összegyűjtjük. Tilos a ditizonos oldatokat víztelenítés céljából vízmentes nátrium-szulfáton vagy más vízmegkötő anyagon átszűrni. Elegendő, ha a lecsurgó oldatot ditizonoldattal előzetesen kimosott kis száraz szűrőpapírtölcsérkén át csurgatjuk a gyűjtőedénybe.

A kobaltot is tartalmazó (lúgos közegben kivont) ditizonos részletekről a szén-tetrakloridot mikrodesztillálóban (lásd 9. ábra) (10 ml-es desztilláló lombikból) ledesztilláljuk. A készülék kis lombikjában visszamaradt ditizont 0,5 ml tömény kénsavval és 1—2 ml tömény hidrogén-peroxiddal elroncsoljuk. A kapott kénsavas oldatot előzetesen tömény salétromsavval kiforralt, majd kétszer desztillált vízzel többször kiöblített kvarc tégelybe öblítjük, és infrasugárzó alatt szárazra füstöljük. A maradékból enyhe melegítéssel az ammóniumsókat is elűzzük, majd a maradékot 1—2 csepp tömény kénsavval újra lefüstöljük, és a kénsav utolsó nyomait is infrasugárzó alatt elűzzük. A szinte nem is látható szárazmaradékot kétszer desztillált vízzel 10, esetleg 25 ml-es mérőlombikba öblítjük. A törzsoldat így már csak a kobalt-, nikkel- és cink-szulfátokat tartalmazza savmentes oldatban.

*A kobalt katalitikus meghatározása:* Reagensek: 0,03%-os etanolos alizarinoldat; telített nátrium-perborát-oldat. (Analitikai tisztaságú nátrium-perborátból kétszer desztillált vízzel készült. Megfelelő nátrium-perborát hiányában 0,1 m hidrogén-peroxid-oldatot készítünk analitikai tisztaságú hidrogén-peroxidból kétszer desztillált vízzel, és paraffinnal kiöntött üvegben tartjuk el. Az oldat $p_H$-ját ez esetben a hidrogén-peroxid-oldattal azonos térfogatú borát—nátrium-hidroxid tompító oldattal biztosítjuk. A tompító oldatot két-

szer desztillált vízből többször átkristályosított p. a. bóraxból, valamint karboxi-cellulózzal fémmentesített nátrium-hidroxid-oldatból készítjük, és szintén kiparaffinozott üvegben tartjuk.)

A kalibrációs méréseket $10^{-1}$, $10^{-2}$, $10^{-3}$, $10^{-4}$ µg/ml kobalt(II)-t tartalmazó vizes kobalt-klorid- vagy -szulfát-oldatokkal végezzük.

A mintából az előkészítő eljárás során készített savmentes vizes oldatból 10-, 100-, 1000-szeres hígítással további törzsoldatokat készítünk.

A mérésekhez egyforma átmérőjű, színtelen, előzetesen tömény kénsavval tökéletesen zsírtalanított és kétszer desztillált vízzel többször átöblített kémcsöveket használunk. A kémcsőbe 1,00 ml alizarinoldatot és a kobaltra vizsgálandó oldat 1,00 ml-ét, valamint 1,00 ml telített nátrium-perborát-oldatot mérünk, és kétszer desztillált vízzel a térfogatot 5,00 ml-re egészítjük ki. (Nátrium-perborát-oldat helyett 1,00 ml 0,1 m hidrogén-peroxid-oldatot és 1,00 ml tompító oldatot mérhetünk be.) Az elegyet 90°-os termosztátba helyezzük (a hőmérséklet legalább ±0,1°-ra legyen állandó), és ezzel egyidejűleg a stopperórát megindítjuk. Az ibolyaszínű oldat lassanként piros, majd narancs, végül élénksárga színűre változik. Az időmérést akkor fejezzük be, amikor az oldat színe éppen megegyezik az összehasonlítóként használt és azonos módon eloxidált alizarinoldat színével. A leírt méréseket először a kalibrációs célra készült törzsoldatokkal végezzük el, lehetőleg több hígításban. A kalibrációs görbe megszerkesztéséhez a másodpercekben mért reakcióidő logaritmusait az ordinátán tüntetjük fel, az abszcisszán pedig az 5,00 ml össztérfogatú reakcióelegy µg-ban megadott kobalttartalmának logaritmusait.

Az ismeretlen anyag törzsoldata 10-, 100-, 1000-szeres hígításainak 1—1 ml-es részleteivel szintén elvégezzük a meghatározást. (Gondos mérésnél célszerű még közbülső hígításokat is készíteni.) A leghígabb oldattal mért reakcióidő logaritmusértékét a kalibrációs görbén bejelöljük, majd a következő nagyobb töménységű oldattal kapott reakcióidő logaritmusát az előző értéktől számítva az 5- vagy 10-szeres töménységnek megfelelő távolságra bejelöljük a koordinátarendszeren (aszerint, hogy hányszor töményebb oldattal mértünk). Amennyiben a jelenlevő cink- vagy nikkelionok alacsony koncentrációjuk miatt zavaró hatást nem fejtettek ki, úgy ennek a második értéknek is a kalibrációs vonalra vagy legalábbis annak közelébe kell esnie. A további töményebb oldatokkal is elvégezzük a mérést, és az értékeket bejelöljük. A töményebb oldatokkal kapott reakcióidők logaritmusai, amennyiben cink vagy nikkel is van jelen, már egyre távolabb esnek a kalibrációs egyenestől. A zavaró ionok ugyanis csak egy bizonyos koncentrációérték fölött fejtik ki hatásukat, s ezért lehet ezt egyszerű hígítással kiküszöbölni. A hígítási viszonyok figyelembevételével, az ismeretlen oldat kobalttartalmát, a kalibráló egyenesen fekvő bármelyik reakcióidő-érték alapján ki lehet számítani.

A hígítássorozatokkal fentiekben leírt kiértékelő eljárás az egyetlen kvalitatív bizonyíték, hogy az ismeretlen anyagot tartalmazó oldatokkal felvett és a kalibráló görbével azonos karakterű görbe valóban a kobalt katalitikus hatásából származik.

Az itt leírt kiértékelési eljárás, valamint a színképelemzéses elővizsgálat és a modellanalízis együttesen jelentik azt a biztonsági tényezőt, mellyel ilyen kis mennyiségeket az adott eljárásokkal biztonságosan meg lehet határozni.

## IRODALOM

1. Schulek, E.—Laszlovszky, J.: Zur Frage der Zerstörung und Anreicherung in der Mikroanalyse. Mikrochim. Acta **1960,** 485. — 2. Laszlovszky J.: Mikromennyiségű kobalt katalitikus meghatározása szerves anyagokban, különös tekintettel a $B_{12}$-vitamin gyártására. Acta Pharm. Hung. **31,** 60 (1961). — 3. Szakács, O.: Bestimmung einiger Spurenelemente in Schwefelsaurem Medium mittels Lösungsspektralanalyse. Emissionsspektroskopie. Akademie-Verlag-Berlin **1964,** 378.

# A VAS MEGHATÁROZÁSA GYÓGYSZEREKBEN

A gyógyászatban roboránsként használt vaskészítmények, főként vas-(II)-szulfátot, -oxalátot, -jodidot, elég gyakran pedig fémvasat (Ferrum reductum, Ferrum pulveratum) tartalmaznak, meglehetősen nagy adagokban. (Egyes régebben előszeretettel használt vasvegyületek, mint a Ferrum albuminatum, Ferrum lacticum, Ferrum citricum, Chininum ferrum citricum ammoniatum ma már ritkaságnak számítanak.) A kísérő hatóanyagok közül gyakran találkozunk arzénnel, aszkorbinsavval, különböző amarumokkal, alkaloidokkal (kinin, sztrichnin). Általában bevont tablettaként vagy mixtúraként kerülnek felhasználásra, tehát ellenőrzésük alkalmával nagy mennyiségű ízesítő anyagra is kell számítani (Sirupus ferri chlorati oxidulati, Gutta ferrarseni, Pilula ferri reducti, Pilula roborans stb.).

## A VAS MEGHATÁROZÁSÁNAK LEHETŐSÉGEI

A vaskészítmények ellenőrzése során az összes vastartalom mellett a vas(II)- és vas(III)vegyületek mennyiségének külön-külön meghatározása is többnyire indokolt. Tekintettel a készítmények viszonylag magas vastartalmára, az analitika közismert vasmeghatározási módszerei — megfelelő előkészítés után — az esetek zömében jó eredménnyel használhatók.

A *közvetlen permanganometriás* és a *cerimetriás* titrálások elsősorban a vas(II)-t tartalmazó alapanyagok [vas(II)-szulfát, vas(II)-oxalát] ellenőrzéséhez megfelelők. A permanganometriás és cerimetriás meghatározás részleteit illetően az analitikai kézikönyvekre utalunk, s legfeljebb csak ismételten kiemeljük, hogy a méréseket kénsavas közegben kell végezni, és a titrálás végpontját biztonságosabban lehet észlelni, ha kevés 20%-os foszforsavval a képződő vas(III)-at színtelen foszfátokomplexévé alakítjuk.

*A vas(II)-oxalát*, mely még ma is előfordulhat gyógyszerkészítményekben, szintén közvetlen permanganátos oxidációval ellenőrizhető. E mérés során mind a vas(II)-, mind pedig az oxálsavtartalmat együttesen mérjük. E vegyület vastartalmát bróm-monokloridos oxidáción alapuló közvetlen titrálással határozhatjuk meg anélkül, hogy az oxalátkomponens e reakcióban részt venne.

A meghatározáshoz kb. 50—60 mg vasnak megfelelő mennyiségű vas(II)-oxalátra vagy vas(II)-oxalát tablettára titrálólombikban 8—10 ml pentánt és 15 ml enyhén meleg 20%-os sósavat öntünk. [A pentán, a vas(II)-nek különösen kloridok jelenlétében bekövetkező igen gyors oxidációját teljesen kizárja.] Az anyag oldódása után a pentánnal fedett sósavas oldatot 10 ml tömény foszforsavval, 6—8 ml vízzel elegyítjük, és még 1—1,5 g higany(II)-kloridot is szórunk az oldatba. A kb. 30—35°-os oldatot 0,1 n $KBrO_3$ mérőoldattal közvetlenül titráljuk. Indikátor 1 csepp p-etoxi-krizoidin-oldat, melyet a végpont felé célszerű az oldathoz adni. (Amennyiben az indikátor színintenzitása csökkenne, úgy még 1 cseppet adunk közvetlen a végpont előtt.) Az indikátor színe a végpontban élénkpirosból színtelenbe vált. A meghatározást ammóniumsók és alifás savak sem zavarják.

1,00 ml 0,1 n kálium-bromát-oldat 5,585 mg vas(II)-t (Fe) mér.

*A vas(III)vegyületeket* [pl. vas(III)-klorid] s ezek egyszerűbb készítményeit a régebbi jodometriás módszer helyett sokkal pontosabban ellenőrizhetjük közvetlen kelatometriás titrálással.

E meghatározást legbiztonságosabb 0,1—0,05 m méretben végezni. Jelzőként kis kongópapír szeletkét használva, a kb. 50—60 ml össztérfogatú oldat $p_H$-ját kb. 2—3-ra állítjuk be. A 40—50°-ra melegített és 2 ml 20%-os szulfo-szalicilsav indikátoroldattal elegyített oldatot 0,05 m EDTE-oldattal titráljuk. A végpontban az oldat ibolyás színe szalmasárgába vált át.

1,00 ml 0,1 m EDTE-oldat 5,585 mg vas(III)-at (Fe-t) mér.

A *gyógyszeres készítmények vastartalmának* meghatározását már többnyire hosszabb-rövidebb *előkészítés* előzi meg. Így a vasvegyületek mellett csakis szerves anyagokat tartalmazó készítményeket óvatos elhamvasztással és ismételt salétromsavas lefüstölést követő izzítással tudjuk a legegyszerűbben mineralizálni. Ilyenkor a készítmény vastartalma a kiizzítás után $Fe_2O_3$ alakban közvetlenül meg is mérhető. Az eredmény természetesen csak összes vastartalmat jelent.

A vason kívül egyéb anorganikus (réz-, mangán-, kalcium-) sókat is tartalmazó készítményeket a tömény kénsav—tömény hidrogén-peroxidos roncsolással célszerű előkészíteni (67. old.). A roncsolás befejeztével a tömény kénsavas oldatot kb. 10 percig tartjuk forrásban, hogy a hidrogén-peroxid utolsó nyomai is eltávozzanak. Ilyenkor a vas kvantitatíve vas(III)má oxidálódik. A vas(III) mennyiségét a továbbiakban akár az igen pontos eredményeket adó súly szerinti módszerrel, akár a térfogatos eljárások közül a kelatometriás titrálással határozhatjuk meg.

A súly szerinti mérés sorozatvizsgálatoknál még munkaidő szempontjából is olykor előnyös lehet. A $Fe(OH)_3$-ot ammónium-hidroxiddal választjuk le forró oldatból, majd a leszűrt és kloridmentesre mosott csapadékot szűrőpapírral együtt izzítjuk ki, s a kapott $Fe_2O_3$-ot mérjük. (A meghatározás részleteit illetően lásd Schulek E.—Szabó Z. L.: A kvantitatív analitikai kémia elvi alapjai és módszerei. Tankönyvkiadó, Budapest 1966. 389. old.)

## VAS(II)- ÉS VAS(III)VEGYÜLETEKET TARTALMAZÓ KÉSZÍTMÉNYEK SPEKTROFOTOMETRIÁS MEGHATÁROZÁSA

Az előzőkben leírt módszerekkel a készítményeknek csak az összes vastartalma állapítható meg, mivel az előkészítéshez szükséges roncsolás során a vasvegyületek mindig vas(III)vegyületekké oxidálódnak. A vas(II)- és vas(III)tartalmat külön-külön csakis roncsolásos előkészítés nélkül, közvetlenül a vizsgálandó gyógyszerből lehet meghatározni. E célra a vas(II)-dipiridil-komplex képződésén alapuló fotometriás mikromódszer alkalmas.

A vas(II)ionok 1,1′-dipiridillel $p_H = 4—5$ oldatban igen stabil piros színű komplexet képeznek. A látható fény hullámhossztartományában a komplex abszorpciós maximuma 520 nm-nél jelentkezik, és a részle-

tes leírásban megadott koncentrációhatárok közt a mért extinkció arányos a vas(II)koncentrációval. A vas(III), különösen ha foszforsavval a színtelen foszfátokomplexévé alakítjuk, még nagy mennyiségben sem zavar. A meghatározás — tekintettel a vas(II)-dipiridil-komplex nagy stabilitására — a legtöbb vaskészítmény ellenőrzésére minden különösebb előkészítés nélkül alkalmas. Legtöbbször elegendő a mintát egy kevés foszforsavval elegyíteni, mely az oldáson kívül a készítmény vas(III)vegyületeit egyszersmind foszfátokomplexként le is köti. A foszforsavas oldással azt is elértük, hogy a készítmény vas(II)- és vas(III)tartalma nem változott meg, s így a mérés során pontos képet kapunk erről.

E fotometriás módszer a készítmények vas(II)tartalmán kívül a vas(III)-tartalom megállapítására is alkalmas. Ehhez külön bemérésből előzetes aszkorbinsavas redukció után határozzuk meg a minta összes vastartalmát. Az aszkorbinsav ugyanis még a foszfátokomplexében levő vas(III)-at is nagy sebességgel képes redukálni. Az alábbiakban részletesen is leírtak szerint így két külön bemérésből a készítmények vas(II)- és összes vastartalmát, valamint ezekből a vas(III)tartalmat is könnyen megállapíthatjuk. A gyógyszerkészítmények egyéb alkatrészeiből származó különböző színanyagok a meghatározást nem zavarják, ha a fotometriás méréshez olyan összehasonlító oldatot készítünk, mely teljesen azonos a vizsgálandó oldat összetételével, csupán az etanolos 1,1'-dipiridil-reagens helyett azonos térfogatú etanolt mérünk be.

*A vas(II)tartalomnak gyógyszerekben való meghatározásához* kb. 0,5—10 mg vas(II)-nek megfelelő mennyiséget mérünk be 1—2 ml 20%-os foszforsavat tartalmazó 50 ml-es mérőlombikba. A szilárd készítményeket (tabletták, pilulák) előzetesen finoman elporítjuk, és rázogatással oldjuk; szükség esetén 1—2 ml tömény sósavat is használunk. A lombik tartalmát a készítmény vastartalmától függően 100 ml-es [0,5—1 mg vas(II) esetén] vagy 1000 ml-es [1—10 mg vas(II) esetén] mérőlombikba öblítjük, s vízzel jelig töltjük. Tabletták, pilulák esetében a fel nem oldódott szilárd részecskéktől az oldat néha zavaros (talkum, drogpor). A vizsgálathoz ilyen esetben a leülepedett vagy centrifugált oldat tisztáját használjuk.

Az előkészített törzsoldat 10,00—10,00 ml-es részletét két 100 ml-es mérőlombikba mérjük. Az egyikhez 0,40 ml etanolos 1%-os dipiridil-oldatot, a másikhoz (összehasonlító oldat) 0,40 ml etanolt, mindkettőhöz 10—10 ml 20%-os ammónium-acetát-oldatot elegyítünk, és vízzel 100—100 ml-re egészítjük ki. Mindkét oldatot késedelem nélkül sötét helyre tesszük, majd fél-másfél óra múlva a vas(II)-dipiridil-komplexet tartalmazó oldatnak az összehasonlító oldatra vonatkoztatott extinkcióját megmérjük. Spektrofotométeren dolgozva, 520 nm hullámhossznál, Pulfrich-rendszerű vizuális fotométerrel pedig S 50 színszűrőn át mérünk. A mért extinkcióból a vastartalmat pontos összetételű vas(II)oldattal felvett koncentrációgörbéből számíthatjuk ki a legpontosabban.

A koncentrációgörbe felvételéhez pontosan mért 0,702 g vas(II)-ammónium-szulfátot 100 ml-es mérőlombikban, 50 ml 10%-os kén-

savban oldunk, majd vízzel 100 ml-re egészítjük ki. Az így kapott törzsoldat ml-enként 1 mg vas(II)-t tartalmaz. Ebből a törzsoldatból — szükség esetén megfelelő hígítással — annyit mérünk be egy-egy koncentrációérték extinkciójának kiméréséhez, hogy a reagensek és 2 cg aszkorbinsav hozzáadása után meghatározásra kerülő oldatok ml-enként 2—4 μg közötti vasmennyiséget tartalmazzanak.

*Vas(II)- és vas(III)vegyületeket tartalmazó készítmények összes vastartalmának meghatározása* pontosan bemért mintarészletből történik. Az előkészítés (bemérés, oldás), teljesen azonos a vas(II)tartalom meghatározásánál leírtakkal. Szükség esetén melegítéssel is szabad oldani a mintát. A két 100 ml-es mérőlombikban kimért 10,00—10,00 ml-es részlethez a reagensek hozzáadása előtt 2—2 cg aszkorbinsavat elegyítünk, s kb. 20 percig szórt fényen állni hagyjuk. Ezután a már leírtak szerint hozzáadjuk a reagenseket, megmérjük az oldat relatív extinkcióját, és a koncentrációgörbe alapján megállapítjuk a készítmény összes vastartalmát. Az összes vastartalom és a vas(II)tartalom különbsége egyben a vas(III)tartalmat is megadja.

Alumínium, mangán, cink, higany és réz az ismertetett meghatározást még a vas mennyiségéhez viszonyított tízszeres fölöslegben sem zavarják.

IRODALOM

1. Schulek E.—Flóderer I.: A ferro- és ferrivas kolorimetriás mérése Al, Mn, Zn, Hg, Cu és phosphorsav, illetve szerves anyagok jelenlétében, különös tekintettel a gyógyszeres készítményekre. Magy. Gyógysz. Tud. Társ. Ért. (Acta Pharm. Hung.) **15,** 210 (1939). — 2. Schulek, E.—Flóderer, I.: Colorimetrische Bestimmung von Ferro- und Ferrieisen in Gegenwart von Aluminium, Mangan, Zink, Quecksilber, Kupfer, Phosphorsäure bzw. von organischen Substanzen, mit besonderer Berücksichtigung der Arzneipräparate. Z. anal. Chem. **117,** 176 (1939). — 3. Schulek E.—Flóderer I.: Kiegészítés a „Ferro- és ferrivas kolorimetriás meghatározása" című közleményhez. Magy. Gyógysz. Tud. Társ. Ért. (Acta Pharm. Hung.) **16,** 240 (1940). — 4. Laszlovszky J.: Beiträge zur bromatometrischen Bestimmung des Eisen(II)-Ions. Bestimmung von Eisen(II)-oxalat mit Bromcholor. Pharm. Zentralhalle **100,** 77 (1961).

## GYÓGYSZEREK MANGÁNTARTALMÁNAK SPEKTROFOTOMETRIÁS MEGHATÁROZÁSA

A mangán, hasonlóan a rézhez, szintén az élő szervezet számára fontos bioelemek közé tartozik. Éppen ezért nem ritkaság, hogy a roboránsok a nagy mennyiségű vas mellett kis koncentrációban mangánsókat is tartalmaznak. (A mangán-klorid egyébként a már nem hivatalos hipofoszfitszirupnak is alkotórésze volt.) E készítmények ellenőrzése általában kis mennyiségű mangán meghatározását jelenti nagy mennyiségű vas, a mangán mennyiségével kb. megegyező vagy annál is kevesebb réz jelenlétében. Ezenkívül változatos összetételű és többnyire nagy mennyiségű szerves anyagok (kinin, sztrichnin, szervkivonatok, ízesítők) is szerepelnek.

A mangán meghatározásánál tehát csakis mikromódszerek jöhetnek számításba. Igen megbízható eredményeket lehet kapni a közismert Marshall-reakción felépülő fotometriás módszerrel. A mangán(II)vegyületeket kénsavas vagy salétromsavas oldatban kis mennyiségű ezüstion — mint katalizátor — jelenlétében alkáli-perszulfáttal permanganáttá lehet oxidálni. (Halogenidek zavarják a reakciót!) A mangán(II)tartalommal egyenértékű mennyiségben képződött permanganát az 520, illetve 545 nm hullámhosszon kettős abszorpciós maximummal rendelkezik. Spektrofotométerrel dolgozva, bármelyik hullámhosszon mérhetünk. A Pulfrich-rendszerű színszűrős fotométernél zöld színszűrők közül az S 53 vagy még inkább az S 55 alkalmas. Az extinkcióértékek a mangán tartalommal lineárisan változnak.

A gyógyszerkészítményeket a fotometriás meghatározáshoz legegyszerűbb roncsolással előkészíteni. A vizsgálandó gyógyszerből kb. 1 mg mangán- (Mn) -tartalomnak megfelelő mennyiséget roncsolunk el tömény kénsavval és tömény hidrogén-peroxiddal (67. old.). A roncsolás befejeztével az elegyet a kénsavgőzök megjelenéséig, illetőleg szükség esetén addig forraljuk, míg a kénsavból mintegy 2 ml-nyi marad vissza. Nagy mennyiségű vas jelenlétében ilyenkor vas(III)-szulfát válik ki, s emiatt az elegy lökdösve forr. A lehűlt kénsavas elegyhez 50 ml vizet és 2 ml 0,1 n ezüst-nitrát-oldatot csurgatunk. Ezután mindaddig forraljuk a zavaros oldatot, amíg a vas(III)-szulfát fel nem oldódik. A tökéletes oldódás után a roncsolólombik alól a lángot kihúzzuk, s 5 ml vízben oldott 1 g ammónium-perszulfátot öntünk a lombikba. Az oxidáció percek alatt bekövetkezik. Ezután 1 ml tömény foszforsavat öntünk a még meleg oldathoz, hogy a vas(III)-ionokat színtelen foszfátokomplexként megkössük. A perszulfát bomlása és a gázfejlődés befejeződése után az elegyet ismét lehűtjük, majd 100 ml-es mérőlombikba öblítve vízzel jelig töltjük. Az átöblítésnél nem szabad a lombik peremét csapzsírral megkenni (a permanganát redukálódhat!). Az elkészült törzsoldat extinkcióját 545 nm hullámhosszon, illetve S 55 színszűrővel mérjük meg. Az összehasonlító oldat 100 ml-enként 2 ml tömény kénsavat tartalmazó desztillált víz. A mangántartalmat analitikai tisztaságú és ellenőrzött összetételű kálium-permanganátból készült ismert töménységű vizes oldatokkal felvett és megszerkesztett koncentrációgörbe segítségével számoljuk ki. A méréssel kapcsolatban fontosnak tartjuk megjegyezni, hogy különösen híg oldatok esetében a hígításhoz használt desztillált vizet ajánlatos kálium-permanganátról ledesztillálni, különben az esetleges redukció miatt kiváló mangán-dioxidtól az oldatok opálosak lesznek.

*Foszfátokat is tartalmazó vizsgálati anyag* esetében a roncsolás befejeztével, huzamosabb forralás után is zavaros marad a kénsavas oldat. A roncsoláskor ugyanis az üvegből szilikát oldódik ki. A kivált kovasavat el kell távolítani, különben a zavaros oldatot nem tudjuk fotometrálni. Ezért a roncsolás befejeztével, a meghígított oldatot tömött szűrőpapiroson tisz-

tára szűrjük. A foszfátokat tartalmazó oldatokat akkor is tanácsos megszűrni, ha szabad szemmel nem észlelünk zavarosodást.

*A vasat és foszfátokat nem tartalmazó készítmények* mangántartalmának meghatározása valamivel egyszerűbb. Ilyen esetekben a roncsolás befejeztével a már peroxidmentes tömény kénsavas oldatot 50 ml vízzel meghígítjuk, s 2 ml 0,1 n ezüst-nitrát-oldattal és forrás után 5 ml vízben oldott 1 g ammónium-perszulfáttal elegyítjük, majd a reakció lezajlása után a lehűtött elegyből 100 ml törzsoldatot készítünk.

Az ismertetett módszer pontosságát *alumínium*, *cink*, *kalcium* és *magnézium* egyáltalában *nem befolyásolja*, még nagy fölöslegben sem. Ugyanígy nem zavarja a meghatározást a mangánnal közel azonos mennyiségű réz sem. A vas, amennyiben foszfátokomplexeként van jelen, még százszoros mennyiségben sem okoz mérési hibát.

IRODALOM

SCHULEK E.—MENYHÁRT P.: A mangán kolorimetriás mérése organikus anyagok, Cu, Al, Zn, Ca, Mg, továbbá vas és phosphorsav jelenlétében, különös tekintettel a gyógyszerül használt készítményekre. Magy. Gyógysz. Tud. Társ. Ért. (Acta Pharm. Hung.) **15**, 513 (1939).

## KALCIUMOT, ILLETŐLEG MAGNÉZIUMOT TARTALMAZÓ GYÓGYSZEREK ELLENŐRZÉSE

A gyógyászati célt szolgáló kalcium- és magnéziumvegyületek minősítésénél a mennyiségi meghatározásnak elsősorban azok kalcium-, illetőleg magnéziumtartalmára kell kiterjednie. Egyes kalciumvegyületek, pl. a kalcium-bromid vagy a magnézium-peroxid esetében azonban fontosabb a bromidtartalom, illetőleg a peroxidtartalom ellenőrzése.

A kalcium- és magnéziumsókat gyakran kell gyógyvizekben egymás mellett meghatározni, de a közönséges vizek ún. keménységének megállapítása is lényegében kalcium- és magnéziumtartalom mérését jelenti. Ennek részleteivel külön fejezetben is foglalkozunk (178. old.).

### A KALCIUM- ÉS MAGNÉZIUMMEGHATÁROZÁS LEHETŐSÉGEI

A kalcium, valamint a magnézium mennyiségi meghatározására manapság a kelatometriás titrálás a legelterjedtebb módszer. Kalcium esetében — nátronlúgos közegben murexid indikátor jelenlétében dolgozva — a meghatározás még magnézium mellett is szelektív. (A meghatározás részleteit lásd SCHULEK E.—SZABÓ Z. L.: A kvantitatív analitikai kémia elvi alapjai és módszerei. Tankönyvkiadó, Budapest 1966. 321. old.)

A magnéziumsókat szintén kelatometriásan célszerű ellenőrizni, eriokromfekete-T indikátort használva jelzőként gyengén lúgos ($p_H = 10-11$) oldatban (lásd SCHULEK E.—SZABÓ Z. L. fentebb idézett tankönyvének 322. oldalát). Itt jegyezzük meg, hogy a magnézium-peroxid magnéziumtartalmát a peroxid elbontása után célszerű mérni (pl. előzetes salétromsavas forralás után).

Az összetett készítményekben a kalcium, illetve magnézium mellett előforduló szervetlen hatóanyagok közül csak a bizmutsók zavarják a kelatometriás mérést. Ilyen feladatok megoldásával a 129. oldalon részletesen is foglalkozunk. Amennyiben a meghatározás csak a kalcium-, illetve magnéziumtartalomra irányul, a szerves vegyületektől a legegyszerűbb roncsolás útján megszabadulni. Roncsoláshoz a tömény salétromsav—tömény hidrogén-peroxid elegye, kalciumsók esetében még a tömény kénsav—tömény hidrogén-peroxid elegye is használható.

## KALCIUM ÉS MAGNÉZIUM MEGHATÁROZÁSA EGYMÁS MELLETT

A kalcium kelatometriás meghatározását, murexid indikátor mellett, a magnézium nem zavarja. A már megtitrált oldatban viszont a magnéziumot eriokromfekete-T indikátor jelenlétében a murexid színe miatt nem lehet meghatározni. A murexid azonban erősen savanyú oldatban irreverzibilis bomlást szenved, s így a kalcium és magnézium egymás melletti mérését igen egyszerűen az alábbiak szerint végezhetjük el.

A vizsgálandó mintából legcélszerűbb közel semleges oldatot készíteni, mely kalciumból és magnéziumból általában 0,1—1 mg ionsúlynyi mennyiségeket tartalmaz kb. 100 ml össztérfogatban. Az oldatot 2 ml 10%-os nátronlúggal meglúgosítjuk, s murexid indikátor mellett (kb. 0,1—0,2 g) 0,1 m, illetve 0,01 m EDTE mérőoldattal megmérjük a kalcium mennyiségét. (Színátcsapás pirosból ibolyaszínbe.) Amennyiben sok magnézium mellett kevés kalciumot kellene meghatározni, s a lúgosításkor $Mg(OH)_2$ válna ki, ezt az oldat meghígításával küszöbölhetjük ki. A kalcium mennyiségének meghatározása után az oldatot 3 ml 20%-os sósavval megsavanyítjuk, s fel is melegítjük. A murexid a savas közegben elbomlik. A színtelen és lehűtött oldathoz 6 ml tömény (kb. 25%-os) ammóniát öntünk, s az oldat magnéziumtartalmát eriokromfekete-T indikátor mellett (0,1—0,3 g) megtitráljuk. Színátcsapás ibolyapirosból élénk kékbe.

1,00 ml 0,1 m EDTE-oldat 4,008 mg kalciumot (Ca), illetőleg 2,432 mg magnéziumot (Mg) mér.

Az ismertetett eljárással a természetes vizek kalcium- és magnéziumtartalmát is könnyen meghatározhatjuk többnyire előkészítés nélkül egy bemérésből. A vizekben levő nehézfémnyomok közül a réz igen kis mennyiségben is zavarja az eriokromfekete-T indikátor működését. Néhány csepp 5%-os kálium-cianiddal ez kiküszöbölhető.

## KALCIUM, ILLETŐLEG MAGNÉZIUM MEGHATÁROZÁSA HIPOHALOGENITEKBEN, KLOROGÉNBEN

Egyes esetekben szükségessé válhat a kalcium vagy magnézium meghatározása hipohalogenitek mellett is (pl. klórmész). Az erélyes oxidáló tulajdonságú hipohalogeniteket rodaniddal vagy cianiddal bonthatjuk meg, mert a képződött halogén-cianid a lúgos közegben gyorsan bomlik. A folyamatokat a hipoklorit esetében az alábbi egyenletek szemléltetik:

$$ClO^- + CN^- + H_2O = ClCN + 2\,OH^-, \quad (1)$$

illetőleg

$$4\,ClO^- + CNS^- = ClCN + SO_4^{2-} + 3\,Cl^-, \quad (2)$$

majd

$$ClCN + 2\,OH^- = Cl^- + CNO^- + H_2O, \quad (3)$$

$$CNO^- + 2\,H_2O = HCO_3^- + NH_3. \quad (4)$$

A meghatározáshoz a vizsgálandó mintát kb. 50 ml vízben oldva 1 ml 5%-os kálium-rodanid-, nehézfém-szennyezés esetében 1 ml 5%-os kálium-cianid-oldattal elegyítjük, majd a 2 ml n nátrium-hidroxid-oldattal meglúgosított oldatot lefedve pár percig állni hagyjuk. A hipohalogeniteket így elbontva, a kalcium-, illetőleg magnéziumtartalmat a továbbiakban a már leírtak szerint (128. old.) határozhatjuk meg.

A fertőtlenítőként használt *klorogén* az előállítás során kis mennyiségű kalciummal, vassal és nyomokban magnéziummal is szennyeződhet. Ezek a szennyezők a klorogén hatóértékét csökkentik.

A *klorogén kalcium-*, *vas-* és esetleg *magnéziumtartalmának* meghatározásához a klorogénmintának kb. 1 g-ját 100—200 ml-es becsiszolt dugós Erlenmeyer-lombikba mérjük be, 40—50 ml vízben oldjuk, majd 5 ml 20%-os sósavval elegyítve élénken forraljuk, amíg már klór nem távozik. (Az oldatba cseppentettl 0,01%-os metilnarancsoldat piros marad.) Az oldatot lehűtjük, térfogatát kb. 40 ml-re egészítjük ki, 2 n nátrium-hidroxid-oldattal lesemlegesítjük, s néhány csepp n sósavval átsavanyítjuk. A metilnarancsot 1 csepp brómos vízzel elroncsoljuk. Az oldatba késhegynyi szulfo-szalicilsav indikátort szórva, a vizsgált minta vastartalmát 0,005 m EDTE-oldattal megtitráljuk. (A szulfo-szalicilsav egyszersmind a bróm fölöslegét is megköti. Színváltozás ibolyáspirosból színtelenbe. Az oldathoz azután 3 ml ammóniás ammónium-klorid tompító oldatot és 1 ml 5%-os kálium-cianid-oldatot öntünk, kb. 0,1—0,2 g magnézium-komplexonátot és ugyanannyi eriokromfekete-T indikátort szórunk, s az oldat földalkálitartalmát a már ismert módon megtitráljuk. Utóbbi titrálás eredményét kalciumban fejezzük ki.

## A KALCIUM ÉS MAGNÉZIUM MEGHATÁROZÁSA BIZMUTOT IS TARTALMAZÓ GYÓGYSZEREKBEN

Egyes készítmények (hintőporok, valamint a gyomorsavtúltengés esetén rendelt osztatlan és osztott porok) a bizmuthoz képest rendszerint nagyobb mennyiségben kalciumsót (kalcium-karbonát) vagy magnéziumsót (bázisos magnézium-karbonát, magnézium-oxid) is tartalmaznak (Pulvis neutracidus). Ezekben a gyógyszerekben a bizmutot természetesen minden nehézség nélkül tudjuk mérni, de a bizmut mellett a kalciumot vagy magnéziumot már nem lehet a bizmut kelatometriás meghatározását követve megtitrálni. A bizmut-EDTE-komplex ugyanis a kalcium, illetőleg magnézium meghatározásához szükséges $p_H$-értéknél már hidrolízist szenved, és részben bázisos bizmut-EDTE-komplex, részben bizmut-hidroxid

képződik. Az oldat csapadékossá válik, s a bizmutkomplex bomlásakor felszabaduló EDTE a földalkálifémekkel lép reakcióba. A bizmutnak ezt a zavaró hatását trietanol-amin komplexképzővel tudjuk megakadályozni, mert ez a bizmuttal a lúgos közegben is jól oldódó stabilis komplexet képez. Az alábbiakban ismertetésre kerülő módszerekben először a bizmutot titráljuk EDTE mérőoldattal metiltimolkék mellett. Ezután trietanol-amin komplexévé alakítjuk a bizmutot, és a meglúgosított közegben most már a kalciumot és magnéziumot is meg tudjuk titrálni. A bizmutra elfogyott EDTE mérőoldat mennyiségét természetesen hozzá kell adni az utóbbi titrálásra fogyott EDTE mérőoldat mennyiségéhez.

A meghatározáshoz annyi vizsgálati mintát mérünk be, hogy a bizmutot 0,01 m, a kalciumot, illetőleg magnéziumot pedig 0,05 m méretben tudjuk megtitrálni. A mintát híg salétromsavban oldjuk, karbonátok esetében a szén-dioxidot is kiforraljuk, majd $p_H = 1-2$ értéknél metiltimolkék mellett a bizmutot megtitráljuk. Az oldathoz 5 ml trietanol-amint és 1 ml 20%-os nátronlúgot öntünk, majd murexid mellett a kalciumot titráljuk meg. A kalciumra fogyott 0,05 m EDTE mérőoldat ml-einek számához természetesen hozzá kell adni a bizmutra fogyott és 0,05 m-ra átszámított 0,01 m EDTE mérőoldat fogyását is. Amennyiben a minta magnéziumot is tartalmaz, úgy a kalcium mérése után az oldatot 3—4 ml salétromsavval megsavanyítva a murexidet elbontjuk, majd a lakmusz mellett lesemlegesített oldathoz 4 ml tömény ammóniát öntünk, további metiltimolkéket oldunk fel, és a magnéziumot is megtitráljuk. Az indikátor színe e végpontban kékből szürkébe vált át. Ha a bizmut mellett csak magnéziumot kell mérni, úgy a bizmut meghatározása után a lesemlegesített oldathoz mindjárt 4 ml tömény ammóniát öntünk, és megtitráljuk a magnéziumot.

Eljárhatunk úgy is, hogy egyik bemérésből csak a bizmutot, külön bemérésből pedig a kalciumot vagy a magnéziumot határozzuk meg. Utóbbi esetben a salétromsavas oldatba rögtön 5 ml trietanol-amint öntünk, majd nátronlúggal, illetőleg ammóniával lúgosítva a kalciumot vagy magnéziumot határozzuk meg. Így az indikátor színváltozása jobban észlelhető.

### KALCIUM ÉS MAGNÉZIUM MEGHATÁROZÁSA BIZMUTOT ÉS ALUMÍNIUMOT IS TARTALMAZÓ KÉSZÍTMÉNYEKBEN

Az előző pontban ismertetett eljárásnál bonyolultabb feladat is megoldható, mint amilyen a belladonna-kivonatot, kb. 8% bázisos bizmut-nitrátot és 30—30% alumínium-hidroxidot, magnézium-oxidot és kalcium-karbonátot tartalmazó keverék analízise.

Salétromsavas oldás után először a bizmutot titráljuk meg $p_H = 1$-nél metiltimolkék mellett. Ezután hexametilén-tetraminnal az oldat $p_H$-ját 5—6-ra emeljük, s ismert fölöslegben EDTE mérőoldattal elegyítjük. Pár perces forralás után a lehűtött oldatban cink mérőoldattal az EDTE fölöslegét visszamérjük, s így megállapítottuk az

alumíniumtartalmat is. Külön bemérésben először trietanol-aminnal komplexbe visszük a bizmutot és az alumíniumot is, majd nátronlúggal lúgosítva először a kalciumot mérjük murexid mellett. Ezután a már leírt módon (130. old.) savval elbontjuk a murexidet és ammóniás oldatban metiltimolkék mellett a magnéziumot is meghatározzuk.


IRODALOM

1. Kőrös E.: Kalcium és magnézium egymás melletti meghatározása dinátrium-dihidrogén-etilén-diamin-tetraacetáttal (komplexon III-mal). Magy. Kém. Folyóirat **59**, 137 (1953). — 2. Kőrös E.—Schulek E.: Kalcium és magnézium komplexometriás meghatározása hipohalogenitek jelenlétében. Acta Pharm. Hung. **25**, 241 (1955). — 3. Kőrös, E.: Die komplexometrische Bestimmung von Calcium und Magnesium nebeneinander. Ann. Univ. Sci. Eötvös Sec. Chim. **2**, 263 (1960). — 4. Barcza L.: Alkáliföldfémek és bizmut meghatározása egymás mellett. Acta Pharm. Hung. **32**, 156 (1962).


## NÁTRIUM ÉS KÁLIUM MEGHATÁROZÁSA GYÓGYSZEREKBEN

A gyógyszerek között igen nagy számban találunk kálium-, főként pedig nátriumsókat. A szerves savak nagy része vízben rosszul oldódik, s így a gyógyszerkészítés, valamint a gyógyszerek könnyebb felszívódásának megkönnyítésére többnyire nátriumsóként kerülnek felhasználásra. E gyógyszerek ellenőrzése alkalmával azonban elsősorban az anionkomponens mennyiségét kell meghatározni, mivel a készítményt kémiai és gyógyhatás szempontjából egyaránt az jellemzi. A szervetlen nátrium- és káliumsókat is többnyire az anionkomponens alapján kell minősíteni. Hiszen könnyen belátható, hogy a nátrium-bromid, nátrium-nitrit, nátrium-szalicilát vagy a teobromin-nátrium-nátrium-szalicilát és hasonló vegyületekben nem a nátrium a lényeges komponens. Néhány olyan esettől eltekintve, ahol az alkálitartalom is elegendő a vegyület jellemzéséhez (pl. kálium-nátrium-tartarát esetén) kifejezetten az alkálitartalom meghatározására csak különleges esetekben kerül sor. Újabb kutatások szerint a szervezet kálium- és nátriumegyensúlya igen jelentős, emiatt a kálium- és nátriummeghatározások is gyakoribbá válhatnak különleges esetekben.

### AZ ALKÁLIMEGHATÁROZÁS LEHETŐSÉGEI

Az alkálifémek makromennyiségeinek meghatározására, főként pedig elválasztására, a nem specifikus alkalimetriás titrálásokon kívül csak a súly szerinti mérések, illetőleg kioldásos elválasztások használhatók. Gyors és megbízható eljárás a lángfotometriás mérés. E módszerrel azonban csak $10^{-3}$—$10^{-4}$ m töménységű oldatokat lehet mérni, tehát nagyobb mennyiségek esetében pontos hígításra van szükség. Már itt a bevezetőben is hangsúlyozzuk, hogy csak zavaró ionoktól mentes és gondosan előkészített oldatokkal szabad dolgozni. A kísérleti feltételeket szigorúan be kell tartani.

## ALKÁLIMEGHATÁROZÁSOK KÖZVETLEN TITRÁLÁSSAL VIZES OLDATBAN

A gyenge savak alkálisóit lúgos hidrolízisük alapján, többnyire alkalimetriás titrálással lehet ellenőrizni (nátrium-kálium-karbonátok és -hidrogén-karbonátok, borát, barbitursavak nátriumsói stb.). Sőt szerves savak nátriumvegyületeit — óvatos elhamvasztással karbonáttá alakítva — szintén egyszerű meghatározni (pl. kálium-nátrium-tartarát).

## ALKÁLIMEGHATÁROZÁSOK BORÁTTÁ VALÓ ÁTALAKÍTÁS UTÁN

Több esetben elég gyorsan és egyszerűen tudjuk az alkálitartalmat meghatározni, ha a kérdéses vegyületeket aránylag könnyű boráttá konvertálni.

Az alkáli-karbonátokat, -cianidokat, -szulfidokat elegendő vizes oldatban bórsav fölöslegével forralni, és ezek a gyenge és igen illékony savak eltávoznak.

A bórsavas konvertálást követő alkalimetriás mérést WINKLER már a magnézium-oxid és a bázisos magnézium-karbonát ellenőrzésére is felhasználta. E két vegyületet ez az alkalimetriás meghatározás a gyógyászati felhasználás tekintetében még a kelatometriás mérés alapján kapott magnéziumion-tartalomnál is jobban jellemzi.

Az alkáli-nitrátokat, de ugyanígy a -nitriteket, -halogenideket, -szulfitokat, -szulfátokat, -arzeniteket, -arzenátokat már csak magasabb hőmérsékleten, kb. 7—8 mólnyi bórsavval megömlesztve lehet borátokká átalakítani. A legkönnyebben a nitrátokat és nitriteket lehet konvertálni, mivel ezek már 500°-on kvantitatíve átalakulnak. A halogenidek átalakulási hőmérséklete 800°-on van, míg a szulfátok csak 1000° fölött alakulnak át. A halogenidek közvetlen bórsavas konvertálása során az alkáli-halogenidek illékonysága miatt veszteség is állhat elő. Legcélszerűbb — amennyiben alkáli-halogenideket kívánunk az említett módon meghatározni — azokat előzetesen többször salétromsavval befüstölve nitrátokká alakítani, s a nitrátok már veszteség nélkül könnyen alakíthatók borátokká.

A kén- és arzéntartalmú alkálivegyületek boráttá alakítását redukcióval kötjük egybe. A mintát analitikai tisztaságú glükózzal és bórsavval kell hevíteni, elszenesíteni. A szén az arzén- és kénvegyületeket szulfiddá, illetőleg arzeniddé redukálja, s ezek már könnyen konvertálódnak.

A borátokká alakított alkálivegyületek alkalimetriás titrálásához kálium- és nátriumtartalmú minták esetében célszerűbb perklórsav mérőoldatot használni sósav helyett. A titrálással mért alkálitartalom ugyanis összes alkálitartalmat jelent. Amennyiben az alkalimetriás meghatározást követően a megtitrált oldatot szárazra párologtatjuk, majd az etanolban oldhatatlan kálium-perklorát mellől a nátrium-perklorátot kioldjuk, a kálium-perklorát súlyából, valamint az alkalimetriás titrálás eredményéből a kálium- és nátriumtartalom egyaránt meghatározható. A főként vízvizsgálatoknál gyakori szulfátok és foszfátok a meghatározást zavarják, s ezeket báriumsójuk formájában előzetesen el kell távolítani. A fémek — az alkáliföldfémek kivételével — a meghatározást nem zavarják, így pl. a timsó káliumtartalma is meghatározható.

A nátriumot és káliumot a polibrómsókban az extrakciós eljárással szintén az ismertetett alapelvek szerint határozhatjuk meg.

A mintából 0,1—1 mg ekvivalens nátriumnak és káliumnak megfelelő pontosan mért részletet, kis üvegcsészében 1—2 ml 50%-os salétromsavval vízfürdőn két-három ízben szárazra párologtatunk. Az ily módon nitrátokká alakított sót 2 ml vízben oldjuk, s az oldatot kisebb platina csészében öblítve, 0,5 g kétszer átkristályosított bórsavval elegyítjük, majd kis üvegbottal kavargatva, vízfürdőn szárazra párologtatjuk. A szárazmaradékot 130—140°-on kiszárítjuk, és gondos eldörzsölés után óvatos hevítéssel megömlesztjük. Az ömledéket 30—40 ml vízzel, óvatos melegítéssel (vízfürdőn) feloldjuk, s a kihűlt oldat alkálitartalmát 0,1 n vizes perklórsav mérőoldattal megtitráljuk. Indi-

kátor: metilvörös vagy p-etoxi-krizoidin. A megtitrált oldatot vízfürdőn szárazra párologtatjuk, s a maradékot 130—140°-on kiszárítjuk. A szárazmaradékot kis üvegpisztilussal finoman elporítjuk, s öt ízben 4—4 ml abszolút etanollal a nátrium-perklorátot kivonjuk. Az etanol-részleteket pontosan ismert súlyú G 4 üvegszűrőre öntjük, s a visszamaradt kálium-perklorátot is abszolút etanollal a szűrőre gyűjtjük. Az absz. etanollal leöblített kálium-perklorátot levegőátszívatással (vagy 130°-on) megszárítjuk, és súly szerint mérjük. Utóbbi mérésből megkapjuk a káliumtartalmat, melynek ismeretében az alkalimetriásan mért összes alkálitartalomból a nátrium is meghatározható. A nátrium mennyiségét általában 0,5%, a káliumét pedig 1%-ra meg lehet kapni.

A polibrómsó ammónium-bromid-tartalmát a kálium- és nátriumtartalom ismeretében szintén kiszámíthatjuk — sókeverékeknél a kiszárított és lemért minta összsúlyából, oldatoknál pedig az összes halogenidtartalom méréséből.

## ALKÁLIMEGHATÁROZÁS JÉGECETES OLDATBAN

Kálium- és nátriumvegyületek alkálitartalmát szükség esetén vízmentes oldatban, éspedig vízmentes jégecetben, jégecetes perklórsav mérőoldattal is meghatározhatjuk. A módszer természetesen előzetes vízmentesítés nélkül csakis vízmentes vegyületekhez, illetve ezek keverékeihez használható. Alkáli-acetát-szubsztanciák ellenőrzésének ez egyik igen egyszerű módja. A gyenge savak alkálisóiban szintén meg lehet mérni az alkálitartalmat jégecetes perklórsavval, s ez az eljárás voltaképpen a kiszorításos titrálások közé sorolható. Az alkáli-kloridokat, -szulfátokat jégecetes oldatban higany(II)-acetáttal kell reagáltatni. Az említett anionokat ily módon igen rosszul disszociáló higany(II)-vegyületükké alakítva, a kálium- és nátriumtartalom közvetlenül mérhető.

Indikátorként a szokásos jégecetes gencianaibolyát, illetőleg egyes amino-antrakinonok jégecetes oldatát lehet használni.

## KÁLIUMMEGHATÁROZÁS TETRAFENIL-BORÁTKÉNT

A káliumnak nátrium melletti meghatározására a perklorátcsapadék súly szerinti mérése helyett lehet a káliumnak tetrafenil-boráttal képezett vegyületét felhasználni. A kálium-tetrafenil-borát, adott kísérleti körülmények közt leválasztva pontos összetételű csapadékot ad. A meghatározás részleteit illetően a Gyógyszerkönyv vonatkozó fejezetére utalunk (lásd Ph. Hg. VI. I. 119. old.)

## A NÁTRIUM, KÁLIUM ÉS KALCIUM MEGHATÁROZÁSA LÁNGFOTOMETRIÁS MÓDSZERREL

Az alkálifémeknek kioldásos elválasztáson alapuló, lényegében súly szerinti meghatározásai kis mennyiségű alkáli esetében már nem vezetnek célra. Olyan esetekben, midőn vagy a rendelkezésre álló minta mennyisége csekély, vagy csak kis koncentrációban tartalmaz alkálit, feltétlenül a lángfotometriás mérőmódszert célszerű használni.

Lánggerjesztés hatására 589 és 589,6 nm-nél a nátriumatom kettős emissziós vonala (dublett) jelentkezik. A két vonal azonban annyira közel esik egymáshoz, hogy a használatos műszerek ezt a két vonalat már nem választják

széjjel, és így a gyakorlatban az 589 nm-nél jelentkező atomvonalon regisztráljuk a fényemisszió intenzitását.

A kálium esetében 769,9 és 765,5 nm-nél szintén kettős vonal jelentkezik, és hasonlóan a nátriumhoz, általában csak 770 nm-nél dolgozunk.

A lángfotometriás méréseknél a gerjesztés hatására fellépő fényemisszió abszolút értékét mérni nem lehet, hanem ismert töménységű összehasonlító oldatok segítségével kell kiértékelnünk. Az egyes méréssorozatok alatt ezért a legszigorúbban biztosítani kell a teljesen azonos gerjesztési feltételeket, és természetesen azonos mérési körülmények között is kell dolgozni (azonos résszélesség).

Az azonos gerjesztési feltételek betartása azt jelenti, hogy a láng táplálásához használt, többnyire hidrogén- és oxigéngáz nyomása és egymáshoz viszonyított arányuk is állandó legyen. A gázkeverék arányára vonatkozóan a műszerhez mellékelt használati utasítások adnak felvilágosítást. Általában a gázpalackról a szükségesnél nagyobb nyomást engedünk a redukciós szelepre, majd az így már közel konstans nyomással visszük a gázt a műszer beépített szelepjeire, ami a nyomás további stabilizálását biztosítja. A mérés egész ideje alatt a fotométerbe épített szelepekhez csatlakozó manométer állását tehát szemmel kell tartani.

A méréshez használt vizsgálandó és kalibráló oldatok csakis azonos oldószerrel készülhetnek, viszkozitásuk közel azonos legyen. Az oldószer, annak viszkozitása és ennek következtében a felületi feszültsége is erősen befolyásolja a lángba beporlasztott folyadék mennyiségét s így az emisszió intenzitását.

Szerves vegyületek oldatait közvetlenül lángfotometriás méréshez nem lehet felhasználni, mivel azok a lángban elégve szintén megváltoztatják az emissziót. Ez azt jelenti, hogy gyógyszervizsgálat esetén a legtöbbször roncsolással kell a mintát előkészíteni. A roncsoláshoz csakis salétromsav és salétromsav—hidrogén-peroxid elegye használható. Kénsavval nem célszerű roncsolni, mert a szulfátion a foszfátionhoz hasonlóan lecsökkenti az emissziót, és érzéketlenné válik a módszer. A salétromsavas roncsolás befejeztével a legelőnyösebb, ha sósavas befüstöléssel kloridokká alakítjuk át az alkálisókat, mert a lángfotometriás kiértékelés szempontjából előnyösebb, ha kloridként gerjesztjük az alkálivegyületeket (szükség esetén még nitrátként is gerjeszthetjük).

A szulfát-, foszfát-, borát-, szilikátionokat el kell távolítani. A borátot metilészterként, a szilíciumot szilícium-fluoridként, a szulfátot, foszfátot stb. pedig legegyszerűbb megfelelő minőségű és alkálimentes anioncserélő gyantával eltávolítani. A roncsolással, feltárással, tömény savas oldással előkészített vizsgálati anyagról a sav fölöslegét, szűrt levegővel elfúvatva, szintén el kell űzni. A lángfotometriás kiértékeléshez ugyanis a semleges oldatok a legalkalmasabbak, de semmi esetre se legyen 0,01 n-nál nagyobb a hidrogénion-koncentráció. Az elmondottakból tehát világosan kitűnik, hogy az oldószer- és az anionhatás miatt a vizsgálati minta összetételéről legalább közelítőleg tájékozottnak kell lennünk.

A lángfotometriás kiértékelés az emisszió intenzitása (a fotométeren akár az extinkcióval, akár %-os osztályzattal regisztráljuk) és a koncentráció közti összefüggés alapján történik. A kettő összefüggését feltüntető

görbe azonban csak bizonyos koncentrációhatárok közt lineáris, ezért pl. nátrium és kálium esetében csak $10^{-3}$—$10^{-5}$ ionsúly/l koncentrációjú oldatokkal dolgozhatunk. Bár a kálium és nátrium emissziós hullámhossztartományai aránylag nem esnek közel egymáshoz, mégis általában azonos vagy egymáshoz képest legfeljebb tízszeres mennyiségek esetében kapunk zavaróhatástól teljesen mentes értékeket. Olyan esetekben, midőn nagy mennyiségű nátrium mellett igen kevés káliumot — vagy fordítva, sok kálium mellett kevés nátriumot — kell meghatározni, a kiértékelésnél már tekintetbe kell vegyük a kísérő alkálifém emissziónövelő hatását.

A kiértékeléshez pontos beméréssel kalibráló oldatsorozatot kell készíteni teljesen tiszta kálium-, illetve nátriumsókból. Aszerint, hogy kloridként vagy nitrátként oldott sókat vizsgálunk, az oldatokat szintén klorid- vagy nitrátsókból kell készíteni. Az oldatok csupán néhány napig tárolhatók.

A roncsolással, feltárással előkészített minták esetében az előkészítő eljárást a szükséges kémszerekkel üres kísérletben megismételjük, és az így kapott oldattal készítjük el a kalibráló törzsoldatot. (A kalibráló sorozatot desztillált vízzel is elkészíthetjük, ha az üres kísérletben kapott oldat a vizsgálandó alkáliból lángfotometriásan mérhető mennyiséget nem tartalmaz.)

Olyan esetekben, midőn pl. nátriumsókban káliumot kell mérni vagy fordítva, káliumsókban határozunk meg nátriumot, akkor járunk el helyesen, ha az összehasonlító oldatban is ugyanannyit oldunk fel igen tiszta nátrium-, illetőleg káliumsóból, mint amennyit a vizsgálati mintából bemértünk.

A kiértékelést végezhetjük kalibrálógörbe segítségével vagy addíciós módszerrel. Gondos mérésnél legjobb mindkét eljárással kiértékelni. Ha a két kiértékelő módszerrel azonos eredményeket kapunk, a zavaró hatást kiküszöböltnek tekinthetjük.

A lángfotometriás eljáráshoz tehát a legtöbb esetben szintén elő kell készíteni a vizsgálati mintát. Az előkészített minták kiértékelése viszont már gyors, és főként sorozatvizsgálatoknál igen gazdaságos. Különösen gyógyvizek, ivóvizek alkalitartalmának meghatározásakor használható igen előnyösen. Figyelembe véve az érzékenységüket is, a lángfotometriás módszerek pontos eljárások. Általában $\pm 5\%$ hibával tudunk dolgozni, ha az előzőekben említett gerjesztési és mérési feltételeket betartjuk.

Az alkálifémek lángfotometriás mérésével kapcsolatban röviden a *kalcium mérésére* is utalunk. A kalciumsók esetében a lánggerjesztés hatására a 622 nm-nél jelentkező CaO-molekulasávon vagy a 422,7 nm kalciumatomvonalon jelentkező emisszió használható fel a kiértékelésre. A 622 nm-nél mért relatív emisszió értéke közel háromszorosa a 422,7 nm-nél mértnek. Viszont az érzékenyebb sáv már elég közel esik a nátriumemisszió 589 nm-es atomvonalához, tehát ezen az érzékeny sávon csak nátriummentes oldatokban mérhetünk. Nátrium mellett a kevésbé érzékeny, de zavarásmentes 422,7 nm-es atomvonalon kell mérni.

A kalcium lángfotometriás kiértékelése kevésbé érzékeny, mint az alkálifémeké. Általában $5 \cdot 10^{-3}$—$10^{-4}$ ionsúly/l töménységű oldatokkal célszerű dolgozni.

IRODALOM

1. SCHULEK E.—SZLATINAY L.: Az alkálifémsók és az alkált, halogént, ként és arzént tartalmazó organikus vegyületek és keverékek fémkomponensének alkalimetriás meghatározásáról. Magy. Gyógysz. Tud. Társ. Ért. (Acta Pharm. Hung.) **14,** 125 (1938). — 2. SCHULEK, E.—SZLATINAY, L.: Über die alkalimetrische Bestimmung der Metallkomponente von Alkalisalzen und von Alkali, Halogen, Schwefel und Arsen enthaltenden organischen Verbindungen und Gemengen. Z. anal. Chem. **112,** 336 (1938). — 3. SCHULEK E.—KŐRÖS E.: A nátrium és kálium alkalimetriás meghatározása egymás mellett. Magy. Kém. Folyóirat **59,** 104 (1953). — 4. SCHULEK E.—KŐRÖS E.: Az alkáliperklorátok redukciójáról és boráttá alakításáról. Magy. Kém. Folyóirat **59,** 107 (1953). — 5. SCHULEK E.—KŐRÖS E.: Az alkálivegyületek és bórsav termoreakciójának tanulmányozása. Magy Kém. Folyóirat **59,** 111 (1953). — 6. SCHULEK, E.—KŐRÖS, E.: Alkalimetrische Bestimmung von Natrium und Kalium nebeneinander. Acta Chim. Hung. **3,** 281 (1953). — 7. SCHULEK, E.—KŐRÖS, E.: Über die Reduktion der Alkaliperchlorate und deren Umwandlung in Borate. Acta Chim. Hung. **3,** 289 (1953). — 8. SCHULEK, E.—KŐRÖS, E.: Studium der Thermoreaktion von Alkaliverbindungen mit Borsäure. Acta Chim. Hung. **3,** 301 (1953). — 9. SCHULEK, E.—KŐRÖS, E.: Die alkalimetrische Bestimmung von Kalium und Natrium nebeneinander. Beiträge zur Thermoreaktion von Alkaliverbindungen und Borsäure. Ann. Univ. Sci. Eötvös Sec. Chim. **2,** 561 (1960). — 10. KRAUSZ I.—ENDRŐINÉ HAVAS Á.: Amino-antrakinon indikátorok és alkalmazásuk I. Magy. Kém. Folyóirat **73,** 133 (1967). — 11. PUNGOR E.—ZAPP E. É.: Az alkálifémek lángfotometriás vizsgálata. Magy. Kém. Folyóirat **61,** 117 (1955). — 12. PUNGOR, E.—ZAPP, E. É.: Flammenphotometrische Untersuchung der Alkalimetalle. Acta Chim. Hung. **7,** 185 (1955). — 13. PUNGOR E.—ZAPP E. É.: Adatok az alkálifémek lángfotometriás méréséhez. Magy. Kém. Folyóirat **61,** 421 (1955). — 14. PUNGOR, E.—ZAPP, E. É.: Beiträge zur flammenphotometrischen Bestimmung der Alkalimetalle. Acta Chim. Hung. **10,** 179 (1956). — 15. PUNGOR, E.—HEGEDÜS, A.: Beiträge zur flammenphotometrischen Analyse der Erdalkalimetalle. Mikrochim. Acta **1960,** 87. — 16. PUNGOR, E.—KIRÁLY, E.: Beiträge zur flammenphotometrischen Untersuchung von pharmazeutischen Grundstoffen. Arch. Pharm. **293/65,** 494 (1960).

## AZ ARZÉNTARTALMÚ GYÓGYSZEREK ELLENŐRZÉSE

A gyógyászatban az arzénvegyületeket részben roboráló hatásuk miatt, részben pedig mint a lues-kezelés leghatásosabb kemoterapeutikumát (arzeno-benzolok) használják. A roboránsok egy nagy hányada többnyire arzén-trioxiddal vagy ennek 1%-os bóraxos oldatával (Solutio arsenicalis), néha nátrium-arzenáttal ($Na_2HAsO_4 . 7 H_2O$) készül. Ezekben a részben gyárilag, részben magisztrálisan előállított gyógyszerekben az említett szervetlen arzénvegyületek mellett igen gyakori kísérő hatóanyagok a fémvas (pl. ferrum reductum vagy pulveratum), a különböző vasvegyületek [vas(II)-szulfát, vas(II)-oxalát, vas(III)-klorid, vas(III)-albuminát], nem ritkán alkaloidok, így a sztrichnin, kinin, kinidin, a kinintartalmú drogkivonatok, különböző amarumok és természetesen még ízesítők is (Gutta ferrarseni, Pilula arsenicosa, Pilula roborans stb.). Általában tehát a szervetlen arzénvegyületekkel készült gyógyszerekben is szinte mindig nagy mennyiségű szerves anyag mellett kerül vizsgálatra az arzén.

A roboráló hatású szerves arzénvegyületek egyik csoportját a kakodilvegyületek (Natrium kakodylicum, Natrium metylarsonicum, Arrhenal) és még néhány telítetlen zsírsav arzénszármazéka alkotják. Az aromás arzénvegyületek közt a legjelentősebbek az antiluetikumként alkalmazott

arzeno-benzol, valamint a fenarzoxid típusúak (Neosalvarsan, Mapharsen). Gyógyszerként használatos még néhány arzanilsav és amino-fenil-arzonsav származék (Arsacetin, Atoxyl, Pallicid, Dynarsen stb.).

Feltétlenül meg kell említenünk — bár kifejezetten nem gyógyszerellenőrzési feladat — az óriási mennyiségben felhasználásra kerülő arzéntartalmú növényvédőszereket. Ezekkel a vegyületekkel szennyezett táplálékot, ivóvizet, ruházatot ugyanis sok esetben a gyógyszervizsgálatban jól bevált eljárásokkal szintén eredményesen tudjuk vizsgálni.

## AZ ARZÉN MEGHATÁROZÁSÁNAK LEHETŐSÉGEI

Mindenfajta arzénkészítmény minősítésénél a leglényegesebb azok arzéntartalmát megállapítani, hiszen ez nemcsak a készítmény hatásosságára, hanem egyben a toxicitására is értékes adat. Az előzőekben nyújtott rövid tájékoztatásból is jól látható, hogy analitikai szempontból az ellenőrzés az esetek legnagyobb részében viszonylag kis arzénmennyiségeknek a meghatározását jelenti nagy mennyiségű szerves anyag kíséretében. E magában véve is kellő tapasztalatot igénylő feladatot gyakran tovább nehezítheti a minták magas vastartalma, különösen pedig a készítményekben szintén előforduló halogenidek, pl. kininium-klorid, vas(III)-klorid.

Eltekintve attól az egyszerű esettől, amikor az arzén-trioxidot vagy a nátrium-arzenátot mint alapanyagot kell minősítenünk, az arzént úgyszólván mindig előzetes roncsolás után tudjuk csak meghatározni.

Az arzénvegyületeket, különösen pedig az arzén-halogenideket illékonyságuk miatt csakis nedves roncsolással lehet mineralizálni. Bőséges kísérleti tapasztalat alapján igen jó eredményhez vezetett a már ismertetett tömény kénsav—tömény hidrogén-peroxidos roncsolás.

Igen fontos, hogy már a roncsolás kezdetén nagy fölöslegben adagoljuk a hidrogén-peroxidot. Ez esetben ugyanis a halogenidek sem okoznak veszteséget, mert azok nagy része rögtön elemi halogénné oxidálódva távozik a rendszerből, az arzén pedig arzén(V)-té oxidálódva már nem illékony. A csak tömény kénsavas oldatban egyébként az arzén(III) és arzén(V) forralás közben sem változtatja vegyértékét. A tömény kénsav—tömény hidrogén-peroxidos roncsoláskor tehát az arzén(V)-té oxidált arzén a hidrogén-peroxid elforralása után sem redukálódik arzén(III)-má. Az arzénnek ez a viselkedése a tömény kénsavas oldatban igen előnyös a meghatározás további lépései szempontjából is. A roncsolás befejeztével ugyanis az arzén (V)-öt kvantitatíve arzén(III)-má kell redukálni, mivel az arzén mennyiségi meghatározására a legmegbízhatóbb módszer a Győry-féle közvetlen titrálás, bromát mérőoldattal. Az arzén kvantitatív redukciójához a hidrazin-szulfát a legalkalmasabb. A redukció a forró kénsavas oldatban gyors, és a redukálószer fölöslegét forralással könnyen lehet bontani anélkül, hogy a már leredukált As(III) ismét As(V)-té oxidálódna. A hidrazin-szulfát tömény kénsavas oldatban legnagyobbrészt kén-dioxidra és nitrogénre bomlik, és még egy kevés ammónium-szulfát is képződik:

$$NH_2 \cdot NH_2 \cdot H_2SO_4 + H_2SO_4 = N_2 + 2\,SO_2 + 4\,H_2O. \qquad (1)$$

## A SZERVES ANYAGOT TARTALMAZÓ ARZÉNKÉSZÍTMÉNYEK RONCSOLÁSA ÉS MEGHATÁROZÁSA

A vizsgálandó készítmény arzéntartalma 0,5—50 mg As-nak megfelelő mennyiségű lehet. Az anyag tulajdonságainak és mennyiségének megfelelő módon (pl. papírtokban) lemért mintát roncsolólombikban 5 ml tömény kénsavval elegendő mennyiségű, de mindig nagy fölöslegben adagolt (3—5 ml) tömény hidrogén-peroxiddal elroncsoljuk. (A roncsolás részleteit illetően lásd 67. old.) Különösen halogenideket is tartalmazó mintáknál ügyeljünk arra, hogy a roncsolt elegy meg ne barnuljon és a peroxid fölöslegben legyen. A roncsolás befejezése után a tömény kénsavat mintegy 5 percig élénken forraljuk, hogy a hidrogén-peroxid fölöslege eltávozzon. A nehezen roncsolódó arzénvegyületeket (arzinek, kakodilvegyületek, arzeno-benzolok), valamint a tablettázott készítményeket a kénsavas oldat elszíntelenesdése után még legalább 20 percig forraljuk tömény kénsavval, közben kb. 5 percenként még 4—5 csepp hidrogén-peroxidot is adagolunk a forró oldathoz. (A gázlángot ilyenkor mindig előbb kihúzzuk a lombik alól.)

A tökéletesen mineralizált kénsavas oldatot kissé hűlni hagyjuk, majd hosszú szárú portölcséren keresztül — az arzén mennyiségétől függően — 0,10—0,20 g kloridmentes szilárd hidrazin-szulfátot szórunk a kénsavas oldatba. Nagyon fontos, hogy a kénsavas oldat hidrogén-peroxidot ne tartalmazzon, mert így a hidrazin mennyisége kevés lehet, de arra is nagyon ügyeljünk, hogy a hidrazin-szulfátból a lombik falára semmi se jusson. A hidrazin-szulfát fölöslegét a továbbiakban mintegy 20 percen át tartó élénk forralással távolítjuk el a kénsavas oldatból. Ezt követően a lombik tartalmát óvatosan lehűtjük, majd mintegy 30 ml vízzel meghígítjuk. A hígítás után ismét lehűtött kénsavas oldatba 0,5 g kálium-bromidot szórunk, s az arzéntartalmat annak várható mennyiségétől függően 0,01 vagy 0,1 n kálium-bromát mérőoldattal lassú ütemben titrálva meghatározzuk. Indikátorként 1—2 csepp p-etoxi-krizoidint használunk, s azt lehetőleg a titrálás vége felé cseppentjük az oldatba. Az indikátor málnavörös színe a végpontban eltűnik, illetőleg halványsárgára változik.

1,00 ml 0,1 n kálium-bromát mérőoldat 3,746 mg As-t mér.

*Kalcium-, valamint ólomvegyületeket* is tartalmazó készítményeket roncsolva, a tömény kénsavas oldat meghígításakor kalcium-szulfát, illetve ólom-szulfát válik ki. A csapadékot tömény sósavval lehet oldani. Kisebb fémmennyiségeknél a csapadék ki sem válik. Szükség esetén a csapadékot egyszerűen kis szűrőpapíron kiszűrjük.

*Vasvegyületek* nem zavarják a meghatározást. A roncsoláskor képződő vas(III) a hidrazin-szulfáttól ugyan átmenetileg vas(II)-vé redukálódik, de a hidrazin feleslegének elbomlása után a tömény kénsavas forralástól ismét vas(III)-má oxidálódik. Nagyobb mennyiségű vasat tartalmazó minták roncsolásakor vas(III)-szulfát válik ki az oldatból (vas- és arzéntartalmú roborálok). Vízzel meghígítva a legtöbb esetben a csapadék oldódik. Amennyiben nem oldódna, úgy az elegyet kis szűrőpapiroson megszűr-

jük. A vastartalmú oldatok élénksárga színe a titrálás végpontjának észlelését igen megnehezítené. Ezért az ilyen minták esetében mindig elegendő mennyiségű 20%-os foszforsavat is juttatunk az oldatba, mely a vas(III)-at színtelen foszfátokomplexként megköti.

A *fémvasat* tartalmazó gyógyszerkészítményeket (pl. Pilula roborans) nem szabad közvetlenül kénsavval roncsolni, mert az ilyenkor intenzíven meginduló hidrogénfejlődés miatt illékony arzén-hidrogén képződik, s az arzén így részben vagy akár teljesen el is távozhat. Az említett készítmények esetében (akárcsak az arzéntartalmú ötvözetek vizsgálatánál is) a mintát először tömény salétromsavval forralva kezdjük roncsolni, feltárni. A vas teljes oldódása után a tömény salétromsavas oldatba kb. 5—10 ml tömény kénsavat csurgatunk, s a salétromsavat élénk forralással kiűzzük. Ezt követően a szerves anyagokat a már szokásos módon, a tömény kénsavba időnként adagolt tömény hidrogén-peroxiddal minden nehézség nélkül tökéletesen el tudjuk roncsolni.

*Az arzéntartalmú kemoterápiás készítmények* ellenőrzésével kapcsolatban feltétlen fontos megemlíteni, hogy ezek legnagyobbrészt kémiai képlettel nem tökéletesen jellemezhető vegyületek. Így pl. az arzeno-benzolok arzén-, kén- és nitrogéntartalma egyazon vegyületnél is gyártási sorozatonként ingadozik. Tekintettel arra, hogy e készítmények igen erős fiziológiás hatásúak, az ellenőrzés során nem elegendő csupán az arzéntartalmat figyelembe venni. Az ilyen kémiai képlettel nem pontosan jellemezhető vegyületek minőségét, gyógyszerként való felhasználhatóságát csak a vegyületre és hatására jellemző, többféle különböző típusú vizsgálat eredményei alapján lehet elbírálni. A vegyület összetételére és hatására vonatkozó különböző jellemző vizsgálatok eredményei alapján megállapítható ún. „karakterisztikumok" egyrészt fizikai, másrészt kémiai, illetve biológiai jellegűek. Az arzeno-benzolokat, éppen az igen erős fiziológiás hatásuk miatt az említett típusú vizsgálatokkal gyártási sorozatonként kell ellenőrizni. A fizikai és kémiai vizsgálatok főleg az oldódás és az oldat színének, továbbá az arzén-, kén- és nitrogéntartalomnak az ellenőrzésére terjednek ki. A biológiai vizsgálatokkal a toxicitást és a tripanocid-hatást ellenőrzik. Mindezeken felül még külön klinikai vizsgálatok alapján figyelik meg az esetleg fellépő mellékhatásokat (lásd még Ph. Hg. V. II. 400. és III. 304. old.).

Az arzéntartalmú kemoterápiás készítményeket speciális esetekben organikus antimonvegyületekkel kombinálva is használják. Ilyen készítmények arzén- és antimontartalmának meghatározását az antimonvegyületeknél írjuk le (142 old.). (Az arzeno-benzol-származékok kéntartalmának meghatározását a 155. oldalon, a kénmeghatározással foglalkozó fejezetben ismertetjük.)

## MIKROELJÁRÁS ARZÉNVEGYÜLETEKKEL SZENNYEZETT VIZEK VIZSGÁLATÁRA

Szerves arzénvegyületekkel (növényvédőszerek, harcigázok) szennyezett ivóvizekben a rendszerint kis koncentrációban előforduló szennyezők arzéntartalmát többnyire csak előzetes dúsítás után tudjuk megállapítani.

A meghatározáshoz általában 100—2000 ml vízminta szükséges. E meglehetősen nagy folyadékmennyiséghez becsiszolt dugós lombikban 2—3 részletben kb. 0,05—0,05 g aktív szenet juttatunk, s jól összerázzuk. Egy-egy részlettel kb. 5 percig hagyjuk állni a mintát. (Tapasztalat szerint az adszorpció sokkal hatásosabb, ha a szenet részletekben adagoljuk, mintha egyszerre szórunk 0,15 g-ot a mintához.)

Mintegy 15—20 perc elteltével a vízmintából az aktív szenet kis (5—7 cm ∅) szűrőpapirosra szűrjük. A továbbiakban az aktív szénen összegyűjtött arzéntartalmú organikumokat szűrőpapírral együtt roncsolólombikban tömény kénsav és tömény hidrogén-peroxid elegyével elroncsoljuk, s az arzéntartalmat a már ismertetettek szerint bromatometriás titrálással határozzuk meg. Az arzént a legegyszerűbben a már megtitrált oldatban azonosíthatjuk a szokásos Marsh-, Gutzeit- vagy a gyógyszerkönyvi vizsgálatokhoz is használatos Senger—Black-féle higany-bromidos kimutatással (Ph. Hg. VI. I. 105. 3.13).

A vízminták arzéntartalmát előzetesen aktív szenes dúsítás nélkül is meghatározhatjuk. A roncsolást ilyenkor az ún. „fordított" technikával végezzük (68. old.). A roncsolólombikban levő forró tömény kénsav és hidrogén-peroxid elegyéhez kis részletekben (5—10 ml) adagoljuk a vízmintát, az elhasznált hidrogén-peroxidot állandóan pótolva. Igen lényeges, mint már említettük, hogy a hidrogén-peroxid mindig fölöslegben legyen.

## IRODALOM


1. Schulek, E.—Villecz, P.: Schnellmethode zur Bestimmung des Arsens in Arzneimitteln (Vorläufige Mitteilung) Arch. Pharm. **266/38,** 411 (1928). — 2. Schulek, E.—Villecz, P.: Die massanalytische Bestimmung des Arsens in Gegenwart von organischen Stoffen, Halogenen und Schwermetallen. Z. anal. Chem. **76,** 81 (1929). — 3. Schulek, E.—Szlatinay, L.: Über die Bestimmung des Arsens- und des gesamten und des abdestillierbaren (Sulfoxylat-) Schwefels zwecks Kontrolle der Arsenobensolpräparate von Neosalvarsantypus. Arch. Pharm. **275/47,** 268 (1937). — 4. Villecz P.: Az arsen térfogatos meghatározása szerves anyag, halogének és nehézfémek jelenlétében. Magy. Gógysz. Tud. Társ. Ért. (Acta Pharm. Hung.) **4,** 313 (1928). — 5. Szlatinay L.: Arsenobenzolok chemiai vizsgálata. Magy. Gyógysz. Tud. Társ. Ért. (Acta Pharm. Hung.) **11,** 266 (1935). — 6. Schulek E.—Rózsa P.: Adatok a qualitatív és quantatív mikrokémiai analízis problematikájához, különös tekintettel a toxikológiai és gyógyszervizsgálatokra. Gyógysz. Évkönyve **26,** 325 (1944). — 6a Boldizsár I.—Kerényi I.: Adatok a 3-amino-4-hidroxifenilarzénessav (Mapharsen) analitikájához I., II. Magy. Kém. Folyóirat **58,** 360 (1952); **59,** 139 (1953). — 7. Schulek, E.—Rózsa, P.: Nachweis und Bestimmung arsenhaltiger Kampfstoffe in Trinkwässern. Pharm. Zentralhalle **80,** 553 (1939). — 8. Schulek E.—Rózsa P.: Arzéntartalmú harcigázok kimutatása és meghatározása ivóvizekben. Magy. Gyógysz. Tud. Társ. Ért. (Acta Pharm. Hung.) **15,** 83 (1939). — 9. Vastagh G.: Arzéntartalmú harcgázok kimutatásáról élelmiszerekben. Magy. Gyógysz. Tud. Társ. Ért. (Acta Pharm. Hung.) **16,** 191 (1940). — 10. Vastagh, G.: Über den Nachweis von arsenhaltigen Kampfstoffen in Lebensmitteln. Pharm. Zentralhalle **81,** 265, 267 (1940).


# AZ ANTIMONTARTALMÚ GYÓGYSZEREK ELLENŐRZÉSE

Hazai viszonylatban úgyszólván az antimon-pentaszulfid (Stibium sulfuratum aurantiacum) az egyetlen gyógyszerként használt antimonvegyület, melyet legtöbbször osztott porok formájában használnak fel expektoránsként. E készítményekben a leggyakoribb kísérő hatóanyagok a kodeinium-klorid, néha az efedrinium-klorid is, és elég gyakori még az

acetil-szalicilsav is (pl. Pulvis codeini cum stibio). A kálium-antimonil-tartarát (Stibium kalium-tartaricum) nálunk kizárólag állatgyógyászati készítményekben szerepel — osztott poradagokban vagy „bolus"-ban —, többnyire Veratri rhizoma és egyéb drogporok, nagy mennyiségű magnézium- vagy nátrium-szulfát, bolus esetében pedig még a szükséges kötőanyagok (Liquiritia por, káliszappan) kíséretében.

A szerves antimonvegyületek — melyek nagy részben az arzanilsavval analóg szerkezetűek (Stibosan, Neostibosan), részben pedig különböző organikus antimonkomplexek (pl. pirokatechin-diszulfonsav-antimon-komplex, Stibophen, Fuadin) — igen értékes kemoterápiás készítmények főként a melegebb égövi területeken pusztító protozoonok okozta betegségek ellen. Az antimonkomplexek a trihinózis hatásos ellenszerei.

## AZ ANTIMON-PENTASZULFIDOT ÉS ALKALOIDOKAT TARTALMAZÓ KÉSZÍTMÉNYEK VIZSGÁLATA

Gyógyszerkészítmények antimon-pentaszulfid-tartalmát — amennyiben a minta egyéb alkotórészeit nem kívánjuk meghatározni, vagy mint alapanyagot kell megvizsgálnunk — roncsolással készítjük elő a bromatometriás meghatározáshoz.

A kb. 0,05—0,10 g antimon-pentaszulfidnak megfelelő mennyiségű mintát kis papirostokban lemérve (67. old.), tokkal együtt 100 ml-es roncsolólombikba csúsztatjuk, s kb. 3 ml 10%-os kálium-hidroxiddal a sztibium-pentaszulfid teljes feloldódásáig melegítjük. (Az elegy egyenletes forrását egy-két üveggyönggyel biztosítjuk.) A lehűtött oldathoz ezután 2 ml tömény hidrogén-peroxid-oldatot csurgatunk, s óvatosan forraljuk, míg a hidrogén-peroxid elbomlik. Az oldatot ismét lehűtjük, s hajlított végű pipettával óvatosan 5—8 ml tömény kénsavval elegyítjük. A továbbiakban újabb tömény hidrogén-peroxid-részletekkel az elegyet elroncsoljuk, és miként az arzénmeghatározásnál már leírtuk, hidrazinos redukció után az antimon(III)-at kálium-bromát mérőoldattal megtitráljuk (138. old.).

1,00 ml 0,1 n kálium-bromát mérőoldat 10,10 mg antimon-pentaszulfidot ($Sb_2S_5$) jelez.

*Alkaloidokat*, így kodeinium-kloridot, efedrinium-kloridot tartalmazó készítmények teljes vizsgálata esetén már a bemérendő mennyiség kiszámításakor valamennyi meghatározásra kerülő alkotórészre tekintettel kell lennünk. A vizsgálathoz szükséges mennyiséget legjobb kis pohárkában lemérni. Az antimon-pentaszulfid mellől a kodeinium-, ill. efedriniumsókat vízzel ki is oldhatjuk. A pohárba lemért mintát ilyenkor kis részletekben vett összesen mintegy 15 ml vízzel kvantitatíve kis szűrőpapirosra szűrjük. A szűredéket legjobb mindjárt egy rázótölcsérben felfogni, hogy abban a kodeint a szokásos módon (lásd 229. old.) meg tudjuk határozni. A szűrőpapíron visszamaradt antimon-pentaszulfidot szűrőpapírral együtt roncsolólombikba csúsztatjuk, s a már leírtak szerint elroncsolva, az antimontartalmat meghatározzuk.

Eljárhatunk olyképpen is, hogy a lemért mintát mintegy 2—3 ml 10%-os kálium-hidroxiddal elegyítjük. Az antimon-pentaszulfid oldódása után a kiválott alkaloidbázistól zavaros oldatot rázótölcsérbe öblítjük, ügyelve arra, hogy a vizes oldat térfogata 10—15 ml-nél több ne legyen. Ezután az alkaloidanalízisben részletesen is leírt módon a vizes fázisból az alkaloidot kloroformmal (kb. 3×30 ml) kirázzuk. Az egyes kloroformrészletekkel előbb az oldáshoz használt kis poharat öblítjük át. A vizes fázist tágasabb (350, esetleg 250 ml-es) roncsolólombikba mossuk. A továbbiakban az elegyet a már leírt módon először lúgosan, majd kénsavas oldatban elroncsoljuk, és antimontartalmát meghatározzuk.

A kodeinium-kloridon (vagy -foszfáton) és antimon-pentaszulfidon kívül még *acetil-szalicilsavat is tartalmazó* porkeverékek teljes vizsgálatánál először a kevés vízben szuszpendált mintából 3—4-szer 20—20 ml kloroformmal az acetil-szalicilsavat rázzuk ki. Az így kioldott acetil-szalicilsavról az oldószert ledesztilláljuk, s mennyiségét a szokásos módszerek valamelyikével (lásd 111. old) meghatározzuk. A vizes szuszpenziót ezután 10%-os kálium-hidroxiddal az antimon-pentaszulfid teljes feloldódásáig elegyítjük, s a továbbiakban már mind a kodeint, mind az antimont a már leírtak szerint meghatározzuk.

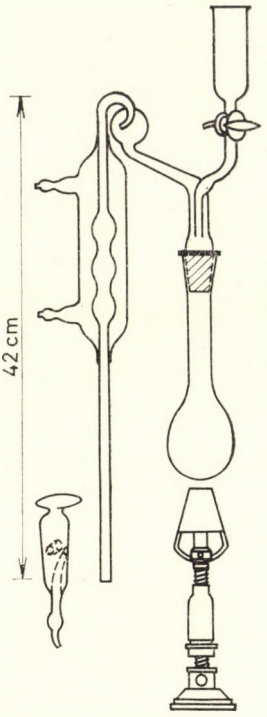
## ARZÉN- ÉS ANTIMONTARTALMÚ KEMOTERÁPIÁS KÉSZÍTMÉNYEK VIZSGÁLATA

A gyógyszervizsgálat során olyan feladattal is találkozhatunk, midőn arzén- és antimontartalmú vegyületeket kell egymás mellett meghatározni (arzén- és antimontartalmú kemoterapeutikumok, antimon-pentaszulfid arzéntartalma stb.).

Az arzént az antimontól halogenidjeiknek vízgőzzel való eltérő illékonysága alapján választhatjuk el. Az arzén(III)-klorid vagy -bromid vizes oldatból könnyen kidesztillálható, míg ugyanilyen körülmények között az antimon(III)-halogenidek nem desztillálnak át.

A vizsgálatra kerülő készítményből kb. 0,1—1 mg egyenértéksúlynyi arzénnek és antimonnak megfelelő mennyiséget mérünk be és roncsolunk el a már ismertetett módszer szerint tömény kénsavval és tömény hidrogén-peroxiddal üvegcsiszolatos desztilláló készülék lombikjában (8. ábra), majd hidrazin-szulfáttal (0,2 g) redukálunk. A viszonylag kevés szerves anyagot tartalmazó mintákhoz kb. 2 ml tömény kénsav elegendő. Amennyiben több kénsav volt szükséges, úgy a roncsolás és a hidrazinos redukció befejeztével levegő befúvatásával (4. ábra, 69. old.) a kénsav zömét elűzzük úgy, hogy kb. 2 ml maradjon vissza. A lehűtött oldatot 5 ml vízzel meghígítjuk, majd ismét lehűtve, 15 ml 20%-os sósavval elegyítjük, és 0,2 g kálium-bromidot oldunk benne. (A sorrend lényeges !) A desztilláló készülék csiszolatait tömény kénsavval kenjük meg, a készüléket összeszereljük. Szedőként 25 ml-es mérőhengert használunk. Ezután mintegy 5 ml oldatot desztillálunk

le, majd a desztillációt megszakítva, a készülék csapos tölcsérén át 5 ml 20%-os sósavat juttatunk a készülékbe, és újabb 5 ml folyadékot desztillálunk le. Ezt a műveletet harmadszor is megismételjük. A szedő tartalmát 20—30 ml vízzel titrálólombikba öblítjük, kevés kálium-bromidot oldunk benne, és az arzéntartalmat 0,1, illetve 0,01 n kálium-bromát mérőoldattal meghatározzuk. A desztilláló lombikban visszamaradt kénsavas antimon(III)oldatot szintén 30—40 ml vízzel hígítjuk, s az antimontartalmat az arzénnel azonos módon megtitráljuk. Az indikátor mindkét esetben 1—2 csepp p-etoxi-krizoidin. Amennyiben a meghatározandó arzén és antimon viszonylagos mennyisége az 1 : 10 arányt nem haladja meg, az itt leírt egyszeri desztillációval az elválasztás kvantitatív. Ha a meghatározásra kerülő anyag sok antimont és kevés arzént tartalmaz (az arzén és antimon aránya kb. 1 : 100), akkor a desztillátumot ismételten le kell desztillálnunk, mivel ilyen esetben az antimon egy kis része is átdesztillált.




8. ábra. Schulek—Vastagh-féle desztilláló készülék

Érdemes talán megemlíteni, hogy az itt ismertetetteket antimon- és arzéntartalmú szulfidos ércek feltárásához és meghatározásához is jól lehet használni. A bromatometriás mérés pontossága révén még 0,005 n méretben is lehet mikromeghatározásokat végezni.

## IRODALOM

1. Schulek E.: Gyógyszerészi chemiai vizsgáló módszerek, „A Magyar Gyógyszerkönyv IV. kiadásának ismertetése". Magy. Gyógysz. Tud. Társ. kiadása, Budapest 1934, 85—115. old. — 2. Schulek E.—Wolstadt R.: Az arsen és antimon meghatározása organikus vegyületekben és keverékekben. Magy. Gyógysz. Tud. Társ. Ért. (Acta Pharm. Hung.) **13,** 314 (1937). — 3. Schulek, E.—Wolstadt, R.: Die Bestimmung von Arsen und Antimon in organischen Verbindungen und Gemengen. Z. anal. Chem. **108,** 400 (1937). — 4. Schulek E.—Barcza L.: Kis mennyiségű arzén és antimon meghatározása szulfidos ércekben és ásványokban. MTA Kém. Tud. Oszt. Közl. **11,** 349 (1959). — 5. Schulek, E.—Barcza, L.: Bestimmung geringer Mengen Arsen und Antimon in sulfidischen Erzen und Mineralen. Ann. Univ. Sci. Eötvös Sec. Chim. **2,** 527 (1960).

## BÓRSAV MEGHATÁROZÁSA GYÓGYSZEREKBEN

A bórsavat, mint enyhe antiszeptikumot, főleg különböző kenőcsökben, szemkenőcsökben, néha hintőporban találjuk meg (Unguentum contra rhagades mamillae, Sparsorium sulfaboricum, Unguentum borosalicylatum, Vaselinum acidi borici, Oculentum borozinci stb.). Vizes oldatait a bőrgyógyászati, valamint a szemészeti és fülészeti kezelésben használják (Solutio ad intertriginem, Solutio Castellani, Pulvis boropermanganicus, Suspensio siccans, Collyrium boricum, Oculogutta chloramphenicoli, Otogutta borica stb.). Ezenkívül néha globulusoknak is hatóanyaga. A kenőcsökben és hintőporokban leggyakoribb kísérőként a cink-oxid, talkum, illetőleg kemoterápiás vegyületek említhetők. Igen gyakori még kenőcsökben a szalicilsav, rezorcin, mivel a bórsavtartalmú vazelint (bórvazelint) gyakran szinte kenőcs-alapanyagként rendelik. A globulusokban többnyire a higany-oxi-cianid vagy más higanyvegyületek, továbbá a kininsók a kísérői, valamint még kakaóvaj mint globulus-alapanyag.

Egyes bőrápoló készítményekben az enyhén alkalikus bóraxot szokták fertőtlenítő célokra, főként glicerines oldatban rendelni (Glycerinum boraxatum).

A bórsavról érdemes még mint a gyógyvizek egyik fontos alkotórészéről is megemlékezni. (A bórtartalmú vizek vizsgálatával a gyógyvizek vizsgálatával foglalkozó fejezetben, 179. old., részletesen is foglalkozunk.)

### A BÓRSAV MEGHATÁROZÁSÁNAK LEHETŐSÉGEI

A bórsavat vizes oldatban igen kis mértékű disszociációja miatt közvetlenül nem lehet acidimetriásan titrálni. A több értékű alkoholokkal képezett bórsavkomplexek erősebb disszociációja következtében viszont már vizes oldatban is közvetlenül megtitrálható. A meghatározás pontosságára való tekintettel főleg a mannitot vagy az invertcukrot előnyös használni. Indikátorként a fenolftalein vagy az α-naftoftalein a legmegfelelőbb. A bórsav kis mértékű disszociációja előnyösen használható ki, ha erős savak vagy bázisok mellett kell meghatározni. Az ilyen esetekben a bórsav mellett az erős sav vagy bázis minden nehézség nélkül titrálható, ha a végpont jelzésére bórsavra nem érzékeny indikátorokat (metilvörös, p-etoxi-krizoidin, metilnarancs) használunk. Az erős sav vagy bázis közömbösítése után a mannittal vagy invertcukorral reagáltatott bórsav szintén meghatározható. Ezzel az ún. kétindikátoros módszerrel lehet a bóraxot egyetlen bemérés alapján alkáli- és bórsavtartalmának mérésével tökéletesen minősíteni. Kisebb bórsavmennyiségek (0,05—0,4 mg bórnak megfelelő) esetében mind az oldat semlegesítését, mind pedig a bórsav meghatározását α-naftoftalein mellett végezzük. Ilyen kis bórsavmennyiségek esetében ugyanis a metilvörös vagy a p-etoxi-krizoidin mellett semlegesített oldatnak a $p_H$-ja és a fenolftalein átcsapási $p_H$-ja közötti különbség, 0,001 n koncentrációnál (pl. 0,01 n oldattal titrálva a végpont közelében) már figyelemre méltó titrálási hibát okozhat. Ezért az említett koncentrációtartományban célravezetőbb az ún. egyindikátoros módszer, amikor is mind a semlegesí-

téshez, mind a bórsav méréséhez α-naftoftaleint használunk. (Színváltozás sárgából zöldbe, $p_H = 8{,}9-9{,}5$.) A levegő szén-dioxidja ilyen körülmények között már tekintélyes hibát okozhat. Ezt a vizes oldatra rétegezett néhány ml pentánnal lehetett kiküszöbölni.

## A BÓRSAV ELVÁLASZTÁSA DESZTILLÁLÁSSAL

Az elválasztás nélküli bórsavmeghatározásra aránylag ritkán adódik lehetőség még gyógyszervizsgálatban is (cink-oxid, szalicilsav, rezorcin, gyógyvizek szilikát-, fluoridtartalma mind zavarólag hatnak). A bórsav elkülönítésére a bórsav-metilészterként való desztilláció a legalkalmasabb. A bórsav-metilészter viszonylag egyszerűen, veszélytelenül és eredményesen, vizes tömény cink-klorid-oldatból desztillálható le. A tömény cink-klorid-oldat, mint vízelvonó, elősegíti az észterképződést, továbbá biztosítja a kvantitatív desztillációhoz a megfelelő magas forrpontot. Fémek, szilikátok, fluoridok jelenlétében pedig, mint komplexképző, a bórsav-metilészter kísérő anyagoktól mentes desztillációját teszi lehetővé. (Ily módon lehet a bórsav desztillációs elkülönítése után a fluoridot is ledesztillálni, ami főleg vizek és üvegek analízisénél jelentős.)

A bórsavnak metilészterként való desztillációs elválasztásánál a cink-klorid, víz és metanol aránya szabja meg egyrészt az észterképződést, másrészt az elegy forráspontja révén a desztillátum bórsavtartalmát. Igen fontos a desztilláció során a hőmérsékleti határok betartása. A cink-klorid mellől a fölösleges vizet csak 120°-ig, az észtert, illetőleg a metanolt pedig 110°-ig szabad ledesztillálni. Alacsonyabb hőmérsékleten a cink-klorid vízmegkötő képessége csekély, magasabb hőmérsékleten, 130° fölött pedig az esetleg jelenlevő egyéb savak (nitrátok, fluoridok) okoznak zavart. (A fluorid zavaró hatását kevés kálium-kloriddal és alumínium-kloriddal tökéletesen meg lehet szüntetni.)

Az átdesztilláló bórsav-metilésztert vizes kálium-hidroxid-oldatban fogjuk fel, mely az észtert elbontja. A metanol elpárologtatása után a lúgos borátoldat bórsavtartalmát már meghatározhatjuk. Igen fontos, hogy a lúgos oldathoz annak metanoltartalmával közelítőleg megegyező mennyiségű vizet is elegyítsünk, mert lúgos metanolos borátoldatokat bórsavveszteség nélkül csak akkor tarthatunk 100° körüli hőmérsékleten, ha a metanol és víz aránya 1 : 1. (Nagyobb metanolkoncentrációnál már bórsavveszteség van.) Itt kívánjuk egyébként arra is felhívni a figyelmet, hogy a bórsav vízgőzzel kissé illékony, ezért analíziseink során a bórsavoldatok intenzív és tartós forralásától tartózkodjunk.

A bórsav deszillációs elválasztásához a gyógyszer- vagy vízmintának előkészített vizes oldatát a 2. vagy a 8. ábrán (50., 143. old.) látható desztilláló készülék lombikjában 1 csepp metilvörös indikátor mellett semlegesítjük. Az éppen savanyú oldathoz — melynek össztérfogata általában 20—30 ml legyen — 2 ml 2%-os sósavat és általában 5 ml 60 súly%-os cink-klorid-oldatot elegyítünk. A cink-kloridból kisebb mennyiséget csak akkor veszünk, ha a vizsgálandó minta maga is tartalmaz cinksót.

Így a gyógyszerekben a bórsav mellett gyakran előforduló cink-oxidot sósavval oldjuk, s ilyen esetben a képződött cink-klorid arányában a 60%-os cink-klorid-oldat mennyisége le is csökkenthető. A desztilláló készülék lombikjába az oldat hőmérsékletének ellenőrzése céljából megfelelő méretű (8—10 cm-es) és 80°—170°-ig használható Anschütz-hőmérőt helyezünk. A hőmérő higanytartályára platina lemezkéből sodort kis tokot húzunk, hogy a higanytartály ne érintkezzen közvetlenül a lombik falával (túlhevülés). A készülék csiszolatait cink-klorid-oldattal kenjük meg, összeszereljük, és megkezdjük a desztillálást. Az oldatból addig desztillálunk, míg a hőmérséklete 120° fölé nem emelkedik. Ekkor a lehűtött oldathoz a desztilláló készülék csapos tölcsérén át 25—30 ml desztillált metanolt elegyítünk, s újra megindítjuk a desztillálást. Szedő edényként tágasabb, 200—250 ml-es színezüst bepárlócsészét használunk, melyben előzőleg 0,25 g kálium-hidroxidot 10 ml vízben oldottunk. A csészét lyukas óraüveggel lefedve helyezzük a desztilláló kivezető csöve alá. A desztillációt csak addig tartjuk fenn, míg a hőmérséklet 110° fölé emelkedik. Ekkor — kissé lehűtve a készüléket — újabb 25—30 ml-es metanolrészletet juttatunk a lombikba, s az előzőhöz hasonló módon ezt is ledesztilláljuk. A desztillálást 25—30 ml metanolrészlettel összesen mintegy négyszer ismételjük meg. Az ezüsttálban felfogott desztillátumot a desztillálás befejeztével a felhasznált metanol térfogatával megegyező mennyiségű vízzel meghígítjuk, s vízfürdőn vagy infrasugárzó alatt (vigyázat, ne túl közelről) óvatosan szárazra párologtatjuk. A szárazmaradékot a benne levő esetleges szerves anyagok elroncsolása céljából még 0,2 g finoman elporított kálium-hidroxiddal óvatosan megömlesztjük. Az olvadékot kihűlés után kevés vízzel titrálólombikba öblítjük, metilvörös, illetőleg kis bórsavmennyiségek esetében α-naftoftalein mellett semlegesítjük, s a szén-dioxidot kiforraljuk. A semleges oldatban 10 ml térfogatonként 1 g mannitot oldunk, és fenolftalein, illetőleg α-naftoftalein mellett a bórsavtartalmat 0,1, illetve 0,02 n nátronlúggal megtitráljuk. Kis mennyiségű bórsav esetében a lesemlegesített és szén-dioxidtól kiforralt oldatot úgy hűtjük le, hogy közben 5—10 ml pentánt rétegezünk rá.

## BÓRSAVTARTALMÚ KENŐCSÖK, HINTŐPOROK STB. VIZSGÁLATA

A különböző bórsavtartalmú gyógyszerkészítmények közül a közönséges bórvazelint vagy *csak bórsavat tartalmazó kenőcsöket* a legkönnyebb az analízishez előkészíteni. A kenőcsnek a várható bórsavtartalom alapján számított mennyiségét becsiszolt dugós Erlenmeyer-lombikba mérjük. (Szükség esetén jól záró parafadugóval ellátott 100 ml-es Erlenmeyer-lombik is megfelel.) A kenőcsöt 10 ml kloroformmal és 10 ml vízzel teljes oldódásig rázogatjuk. Az elegyben 1—2 g mannitot oldunk fel, és fenolftaleint használva indikátorként, rázogatás közben a bórsavtartalmat 0,1 n nátrium-hidroxid-oldattal megtitráljuk. Amennyiben a megtitrált oldat

0,5 g mannittól újra elszíntelenedik, a titrálást újra megjelenő halvány rózsaszínig folytatjuk. (Az ilyen esetben a meghatározást feltétlenül meg kell ismételni.)

*A bórsavon kívül cink-oxidot* tartalmazó hintőporok vagy timsót, réz-szulfátot (esetleg kálium-jodátot) tartalmazó öblítőszerek bórsavtartalmát minden különösebb előkészítés nélkül desztillációs elválasztás után határozhatjuk meg.

A bórsav mellett *csak organikus kísérőanyagokat tartalmazó* gyógyszereket (bórsav—szalicilsavas kenőcs, bórsav—szulfon-amidos kenőcs vagy hintőpor) legegyszerűbb nikkel tégelyben 2—3 g elporított szilárd kálium-hidroxiddal elhamvasztani, s megömleszteni. A kihűlt lúgos olvadékot kevés vízben oldva, titrálólombikba öblítjük. Ezután metilvörös indikátor jelenlétében 50%-os, majd n kénsavval való előzetes semlegesítés és a szén-dioxid óvatos kiforralása után a bórsavtartalmat már meghatározhatjuk (sokáig nem szabad forralni a bórsav miatt). A bórsav mellől a szalicilsavat és a kenőcsanyagot (vazelin, paraffin stb.) kis részletekben adagolt éterrel is eltávolíthatjuk, ha a készítmény nedvességet nem tartalmaz. (A vizes éter már kissé oldja a bórsavat!)

A bórsav mérését zavaró anorganikus komponenseket (pl. cink-oxidot, esetleg titán-oxidot), továbbá kátrányféleségeket is tartalmazó kenőcsöket szintén kálium-hidroxiddal kell előzetesen megömleszteni, majd a feloldott lúgos olvadékból a már leírt desztillációs eljárással izoláljuk a bórsavat.

A kenőcsöknek lúgos ömlesztéssel való előkészítését megkönnyíthetjük, ha a kenőcsanyagokat, olajokat előzetesen petroléterrel kioldjuk.

*Bórsavat, higany-oxi-cianidot,* esetleg még más sókat (alumínium-acetát) *tartalmazó globulusokból* is először a kúp-alapanyagot (kakaóvajat) távolítjuk el, éspedig vagy petroléterrel kioldva, vagy kiolvasztással. Utóbbi esetben a globulust egy redős szűrőpapírra helyezve tágasabb pohárban 100°-os szárítószekrényben addig hagyjuk, míg a kakaóvaj leolvad. A szűrőpapiroson levő maradékot petroléterrel gondosan kimossuk, majd szűrőpapírral együtt nikkel tégelyben finomra porított szilárd kálium-hidroxiddal elhamvasztjuk, megömlesztjük. (A higanysókat tartalmazó készítményeket csakis fülke alatt szabad megömleszteni!) A lúgos olvadékból a már ismertetettek szerint desztillációs elválasztás után határozzuk meg a bórsav mennyiségét.

## IRODALOM


1. Schulek E.: Gyógyszerészi chemiai vizsgáló módszerek, „A Magyar Gyógyszerkönyv IV. kiadásának ismertetése". Magy. Gyógysz. Tud. Társ. kiadása, Budapest 1934, 85—115. old. — 2. Schulek, E.—Vastagh, G.: Beiträge zur quantatitiven Bestimmung der Borsäure I. Z. anal. Chem. **84,** 167 (1931). — 3. Schulek, E.—Vastagh, G.: Beiträge zur quantitativen Bestimmung der Borsäure, II. Abhandlung. Z. anal. Chem. **87,** 165 (1932). — 4. Vastagh G.: Adatok a bórsav quantitatív meghatározásához. Magy. Kém. Folyóirat **37,** 55, 65 (1931). — 5. Vastagh G.: Adatok a bórsav quantitatív meghatározásához II. A bórsav meghatározása természetes és mesterséges szilikátokban. Magy. Kém. Folyóirat **38,** 17 (1932). — 6. Schulek E.—Rózsa P.: Néhány budapesti termálvíz újabb kémiai vizsgálata. Hidrol. Közl. **27,** H. 5—8. (1947). — 7. Schulek, E.—Szakács, O.: Beiträge zur titrimetrischen Borsäurebestimmung. Z. anal. Chem. **137,** 5 (1952). — 8. Schulek, E.—Szakács,

O.—Szakács, M.: Beiträge zur titrimetrischen Borsäurebestimmung, II. Mitteilung. Z. anal. Chem. **151**, 1 (1956). — 9. Szakács, O.—Schulek, E.—Szakács-Pintér, M.: Beiträge zur titrimetrischen Bestimmung der Borsäure. Ann. Univ. Sci. Eötvös Sec. Chim. **2**, 625 (1960). — 10. Gervay, V.—Kelemen Gy.-né: Bórsav- és szalicilsav-meghatározás egymás mellett gyógyszerkeverékekben. Acta Pharm. Hung. **24B**, 1 (1954).

# A KÉN ÉS KÉNTARTALMÚ VEGYÜLETEK MEGHATÁROZÁSA

A kén elemi állapotában, de vegyületeiben is gyakran használt gyógyszer, s így gyakori alkotórésze a gyógyszerkülönlegességeknek és gyógyszeres keverékeknek. Az *elemi állapotú kén* perorálisan alkalmazva enyhe hashajtó. A kéntartalmú hashajtók a kénporon (Sulfur pulveratum lotum) kívül még egyéb laxáns hatású anyagokat, így rendszerint Aloe- vagy Frangula-kivonatot, más esetben Senna-levélport is tartalmaznak. A kísérő anyagok közt ezenkívül szerepelhet még Carbo activatus is, valamint részben ízesítőként illóolajok (pl. Pulvis sennae compositus, Pulvis purgativus cum belladonna, Neocarbolax stb.).

Az elemi állapotú ként a bőrgyógyászatban és a kozmetikában is alkalmazzák. A kéntartalmú kenőcsök, rázókeverékek, hajszeszek közismertek. A készítményekben gyakran fordulnak elő alkalikus hatású anyagok, mint kálium-karbonát, kalcium-karbonát, cink-oxid, káliszappan, de megtalálhatók ezek mellett a bőrgyógyászatban gyakran használt szalicilsav és rezorcin is. Nem ritkák a különböző kátrányok sem (Pix Juniperi, Pix fagi), valamint az ammónium-bitumen-szulfonát (Ichthyol), mely maga is kéntartalmú termék. A különböző *poliszulfidkészítményeket* — bár fontosságukból az embergyógyászatban már sokat veszítettek — még elég gyakran alkalmazzák külső parazitás, továbbá gombás megbetegedésekben (Glycerinum ichthyolatum, Solutio calcii sulfurati, Solutio sulfurata pro balneo, Detergens sulfuratum, Unguentum sulfuratum salicylatum, Unguentum sulfuratum flavum és fuscum stb.). A poliszulfid- és egyéb kénvegyületeket egyébként a növényvédőszerek között is megtaláljuk.

Az elemi kénen kívül a gyógyszerek közt előforduló *szervetlen kénvegyületek* közül a poliszulfidoldatok analízise jelent bonyolultabb analitikai feladatot. A poliszulfidos készítmények vizsgálata ugyanis a szulfid-, poliszulfid- és tioszulfátkénnek egymás melletti meghatározását jelenti. Ezenkívül néhány szulfit- és tioszulfátpreparátum ellenőrzését említhetjük. A szulfátmeghatározásnak — az alkáliszulfát hashajtóktól eltekintve — inkább az összes kéntartalom meghatározásánál jut szerep.

A kén mint heteroatom az *organikus vegyületekben* is gyakran előfordul, eléggé változatos funkciójú csoportokban. Az ilyen típusú vegyületek nagy száma miatt ezeket felsorolni szinte lehetetlenség, annál is inkább, mivel naponta újabbak jelennek meg a gyógyszerek között. Ezért csupán néhány jellegzetes esetet ragadunk ki.

Az *alifás kénvegyületek* közül *szulfhidrilcsoportot* (—SH) tartalmaz a jól ismert antidotum, a dimerkapto-propanol (Dimerkaprol, Dicaptol).

A mustárolaj pedig majdnem tiszta allil-izo-tiocianát. A kéntartalmú alifás csoportok közt igen fontos szerep jut a *formaldehid-diszulfit-* (oxi-metán-szulfonát) és a *formaldehid-szulfoxilát-* (-oxi-metán-szulfinát) csoportoknak. Ismeretes, hogy az elemi kén, illetőleg kéntartalmú csoportok — mint poláros csoportok — nemcsak a vegyületeknek vízben való oldékonyságát fokozzák, hanem egyszersmind a toxikusságukat is lecsökkentik. (Pl. a Neosalvarsan vagy a Novamidazofen a formaldehid-diszulfit-csoport miatt oldódik jól vizben.)

Az *aromás vegyületekben szubsztituált* szulfhidril-csoportot tartalmazó vegyületek pl. a különböző szerves aranypreparátumok. Heterociklikus szulfhidrilcsoportos vegyület a Methymazol (merkapto-metil-imidazol).

Az aromás vegyületeken levő kéntartalmú szubsztituensek közül a legyakoribb a *szulfonsavcsoport* ($-SO_3H$). Sokszor csupán az oldékonyság fokozása végett használnak szulfonált származékokat. Ugyanakkor pl. a p-amino-benzol-szulfonsav-származékok közt közismert kemoterápiás készítmények, valamint perorális antidiabetikumok szerepelnek.

A *kéntartalmú heterociklusos vegyületek* közül is több gyógyászatilag igen fontos. Elegendő csupán a tiazolszármazékokra (szulfa-metil-tiazol, tiaminium-klorid vagy $B_1$-vitamin, penicillin), továbbá a tiadiazol- (acetazol-amid vagy Fonurit, hidroklorotiazid vagy Hypothyazid) vagy a fentiazin- (klórpromazin, Hibernal) származékokra utalni.

## POLISZULFIDTARTALMÚ KÉSZÍTMÉNYEK VIZSGÁLATA

A kén, valamint a szervetlen kénvegyületeket tartalmazó készítmények minősítésénél akkor járunk el helyesen, ha olyan analitikai módszert választunk, mely az elemi kén mennyiségének, illetőleg a különböző kénvegyületeknek (pl. szulfid, poliszulfit, szulfid, tioszulfát) szelektív meghatározására alkalmas. A poliszulfidot tartalmazó gyógyszerkészítményeket teljesen fölösleges volna ún. összes kéntartalom alapján ellenőrizni, hiszen a gyógyhatást ezeknél elsősorban a poliszulfidtartalom képviseli. Hasonló szempontok érvényesülhetnek néha a kéntartalmú kenőcsök ellenőrzésénél is, mivel — különösen az alkalikus anyagokat tartalmazó kenőcsökben — állás közben poliszulfid, illetőleg tioszulfát is képződhet.

A poliszulfidtartalmú oldatok egyes komponenseinek meghatározásához használható eljárás alapgondolata a következő: Gyengén lúgos oldatban a poliszulfidos kén cianiddal igen gyorsan rodaniddá alakul:

$$S_5^{2-} + 4\,CN^- = S^{2-} + 4\,CNS^-. \qquad (1)$$

Sem a szulfidkén, sem a tioszulfátkén nem reagál cianiddal. *Meghatározott töménységű bórsavoldatból* a szulfid mint kén-hidrogén, valamint a cianid fölöslege mint cián-hidrogén kiforralható, illetőleg ledesztillálható. Az aodtt körülmények között sem a tioszulfát nem bomlik el, sem pedig a rodán-hidrogénsav nem távozik el. Az összes műveletet a levegő teljes kizárása mellett kell végezni. Csakis megfelelő minőségű és még el nem karbonátosodott kálium-cianidot szabad használni, különben az oldat túllúgosodik, és a cianid fölöslege ilyenkor már nem forralható ki tökéletesen. Amennyi-

ben a reakciót megfelelő desztilláló készülékben hajtjuk végre, és az átdesztilláló kén-hidrogént brómos vízben fogjuk fel, a szulfidként kénsavvá oxidálva, m/10 egyenértékviszony alapján acidimetriásan határozhatjuk meg:

$$H_2S + 4\,Br_2 + 4\,H_2O = SO_4^{2-} + 8\,Br^- + 10\,H^+. \qquad (2)$$

A készülékben visszamaradt rodanidot (mely a készítmény poliszulfidtartalmával egyenértékű) az ugyancsak jelenlevő tioszulfát mellett csakis a jodometriás rodanidmeghatározási módszerrel tudjuk közvetlenül megmérni, mert argentometriásan titrálva, a tioszulfát is reakcióba lépne az ezüsttel. E módszer lényegét az alábbiak szemléltetik. A rodanidion bróm fölöslegével bróm-cián képződése közben reagál:

$$CNS^- + 4\,Br_2 + 4\,H_2O = BrCN + SO_4^{2-} + 7\,Br^- + 8\,H^+, \qquad (3)$$

ugyanakkor a tioszulfát szulfáttá oxidálódik:

$$S_2O_3^{2-} + 4\,Br_2 + 5\,H_2O = 2\,SO_4^{2-} + 8\,Br^- + 10\,H^+, \qquad (4)$$

s így jelenléte a rodanid jodometriás mérését már a továbbiakban nem zavarja. A bróm fölöslegét gyorsan és nagy fölöslegben elegyített fenololdattal kötjük meg. („Bróm-fenol" keletkezik, mely a jodidot nem oxidálja.)

A bórsavas forralás után visszamaradt oldat egy részletében szükség esetén a tioszulfáttartalom is meghatározható jódoldattal.

A kénport tartalmazó vagy kolloidkén-preparátumok kéntartalmát szintén az ismertetett módszer alapján határozhatjuk meg. A kén gyengén lúgos közegben a vízfürdő hőmérsékletén kálium-cianiddal szintén viszonylag gyorsan rodaniddá alakul. A módszer előnye, hogy a képződött rodanid — mivel vízben igen jól oldódik — viszonylag egyszerűen kioldható a kenőcsanyagok, olajok, kátrányok mellől (153. old.).

## POLISZULFIDOLDATOK POLISZULFID- ÉS TIOSZULFÁTTARTALMÁNAK GYORS MEGHATÁROZÁSA

A meghatározandó poliszulfidoldatra az analízis megkezdése előtt kb. 0,5 cm vastag rétegben tiszta folyékony paraffint öntünk, hogy az oldatot a levegő oxigénjétől az analízis egész idejére megvédjük. A paraffin védőréteggel ellátott oldatból természetesen úgy kell az egyes részleteket pipettával kivenni, hogy a pipettába paraffin ne jusson. E célból a pipettát felső végénél ujjunkkal befogva mártjuk az oldatba, s mikor az alsó vége már a paraffinrétegen áthatolva a poliszulfidoldatba ért, akkor vesszük el ujjunkat, és szívjuk fel az oldatot.

A meghatározáshoz jól húzó vegyifülke alatt 100 ml-es főzőlombikban 70 ml vizet és 1 g bórsavat felforralunk (horzsakő), és az oldatot 2—3 percig élénk forrásban tartjuk (legcélszerűbb állványba fogva, nyílt lánggal). Ez idő alatt porosztó kártyára kimérünk 0,2 g szilárd

kálium-cianidot (vagy mérőhengerbe öntünk frissen kiforralt vízzel készült 2 ml 10%-os kálium-cianid-oldatot). A 2—3 perces forralás már elegendő a vízben oldott levegő, illetve oxigén kiűzésére. A forrásban levő oldat alól ezután a gázlángot egy pillanatra kihúzzuk, majd hirtelen mozdulattal a forró oldathoz elegyítjük először a kálium-cianidot (szilárd vagy oldat) s a már leírt módon kipipettázott 0,50 ml poliszulfidoldatot is rögtön hozzácsurgatjuk. A továbbiakban az oldatot késedelem nélkül még 10—12 percig forraljuk, hogy a kén-hidrogén és a cián-hidrogén fölöslege eltávozzon. (A lombikot ilyenkor helyezzük a fülke alsó kivezető nyílásának közvetlen közelébe!) Az elforró vizet frissen kiforralt vízzel pótoljuk.

A forralás befejeztével a teljesen színtelen és átlátszó oldatot lehűtjük, és 100 ml-es mérőlombikba öblítve vízzel jelig töltjük. A törzsoldat 5,00 ml-es részleteiből a poliszulfiddal ekvivalens rodanidot az alábbiak szerint mérjük. Becsiszolt dugós Erlenmeyer-lombikban a kimért részletet kb. 40—50 ml vízzel hígítjuk, 5 ml 10%-os sósavval savanyítva maradandó sárga színig telített brómos vízzel elegyítjük. Egy-két perc múlva, 2—3 ml 5%-os fenololdattal hirtelen mozdulattal elegyítve, a bróm fölöslegét megkötjük. Az oldatot többször összerázzuk, a dugót meglazítjuk, hogy a csiszolatnál is megújuljon a folyadék, majd 1 g kálium-jodidot szórunk az oldatba, s a kiválott jódot 20 perc múlva — keményítőt használva indikátorként — 0,01 n nátrium-tioszulfát mérőoldattal megtitráljuk.

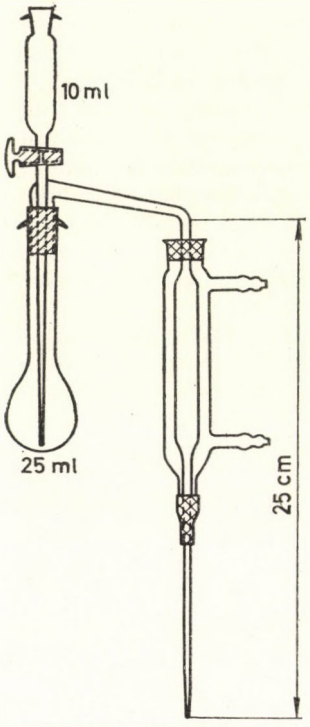
1,00 ml 0,01 n nátrium-tioszulfát-oldat 0,1603 mg poliszulfid-ként (S) mér.

A tioszulfáttartalom meghatározásához a törzsoldatból 10,00, esetleg 20,00 ml-es részleteket mérünk ki becsiszolt dugós lombikba, kevés 20%-os foszforsavval megsavanyítjuk, és rögtön 0,01 n jódoldat ismert fölöslegével elegyítjük, majd a jód fölöslegét a szokásos módon visszamérjük.

A „Kalium sulfuratum crudum" vagy kénmáj nevű készítmény poliszulfidtartalmát hasonló módon ellenőrizzük. A jó átlagminta céljából 1,5 g készítményből frissen kiforralt vízzel 50,00 ml törzsoldatot készítünk, melyből egy-egy méréshez 5,00—5,00 ml-es részleteket használunk fel.

### A SZULFID, POLISZULFID ÉS TIOSZULFÁT MEGHATÁROZÁSA EGYMÁS MELLETT, DESZTILLÁCIÓS ELVÁLASZTÁS UTÁN

A 9. ábra szerinti kis desztilláló készülék lombikjába 0,5 g bórsavat és kevés horzsakövet szórunk, majd 30—35 ml vízzel elegyítjük. A desztilláló készülék csapos tölcsérének szárát kiforralt vízzel buborékmentesen megtöltjük. A csiszolatokat tömény kalcium-klorid-oldattal kenjük meg, s a készüléket összeszereljük. Szedőnek 5 ml telített brómos vizet tartalmazó 50—100 ml-es lombikot használunk. A hűtő csövét enyhén a lombik fenekéhez szorítjuk, és az oldatot 2—3 percig élénken forralva a rendszert levegőtlenítjük. A forrásban levő oldatba először — a poliszulfidtartalomtól függően — 0,5—1,5 ml frissen ki-




9. ábra. Schulek-féle mikrodesztilláló készülék

forralt vízzel készült 10%-os kálium-cianid-oldatot csurgatunk, vigyázva arra, hogy a készülék tölcsérkéjén levegő ne juthasson be. Ezután 1—2 ml kiforralt vízzel a vizsgálandó oldat kipipettázott részletét is levegőmentesen a készülékbe mossuk, s a desztillációt 10—12 percig folytatjuk. Az elpárolgó vizet időnként kiforralt vízzel pótoljuk. Az átdesztilláló vízzel a szedőbe jutott kén-hidrogén a brómmal elreagál és kénsavvá oxidálódik. Az esetleges kénkiválás zavart nem okoz. A desztillálás befejeztével a tölcsér csapját megnyitjuk, s a szedőlombikba nyúló kivezető csövet pár ml vízzel lemossuk.

A továbbiakban a desztillátumból jól húzófülke alatt a bróm fölöslegét és az átdesztilláló cián-hidrogénből képződött bróm-ciánt kiforraljuk, majd az oldatot vízfürdőn bepárologtatjuk. A lehűtött oldatban a kén-hidrogénnel ekvivalens kénsavat metilvörös mellett 0,1 vagy 0,02 n nátronlúggal megtitráljuk. 1,00 ml 0,1 n NaOH 0,3206 mg szulfidként jelez.

A desztilláló lombikban visszamaradt és a minta poliszulfidtartalmával egyenértékű rodanid, valamint a mintában levő tioszulfát mennyiségét az előzőekben (151. old.) leírtak szerint határozzuk meg.

## KÉNPORT TARTALMAZÓ GYÓGYSZEREK VIZSGÁLATA

Az elemi ként, oldott ként tartalmazó gyógyszerek (kéntartalmú hashajtók, kolloid kénpreparátumok, kéntartalmú kenőcsök, olajok, szuszpenziók, hintőporok) ellenőrzéséhez szintén az előzőkben ismertetett módszer alapgondolatát használhatjuk fel. Az eljárás a körülményeknek megfelelően természetesen kissé módosul.

A kb. 1—30 mg kéntartalomnak megfelelő, kis pohárkában pontosan lemért mintát (kénpor, hintőpor, kenőcs, olaj) 1—2 ml vízzel, 4—5 ml etilalkohollal vagy acetonnal és 0,5—1 g kálium-cianiddal elegyítve vízfürdőn addig melegítjük, míg a kén „feloldódik". Az elpárolgó oldószereket időnként pótoljuk. Az oldódás befejeztével — amennyiben kénport vagy anorganikus anyagokat is tartalmazó keverékeket vizsgáltunk — a szárazmaradékot összesen mintegy 60 ml vízzel, nagyobb (200 ml-es) főzőlombikba mossuk (horzsakövet szórunk), 1 g bórsavat oldunk benne, és a cianid fölöslegét jól húzó fülke alatt kiforraljuk. A cianidmentes oldatban a kénnel egyenértékű rodanid mennyiségét a már előbbiekben (151. old.) leírt módon meghatározzuk.

A *kenőcsöket*, *olajokat*, *kátrányos anyagokat*, *festékeket* tartalmazó mintáknál, a szárazmaradékot összesen mintegy 15—20 ml forró vízzel 50 ml-es pohárba mossuk, 1 g magnézium-oxidot szórunk bele, és kis üvegbottal jól elkeverjük. A magnézium-oxidos pépet, mely a kísérőanyagoktól a rodanidot így megtisztította, nedves szűrőpapírra (9 cm ∅) visszük, a pépre ötször 10 ml forró vizet öntünk, s a tisztán lecsepegő szűredéket 200 ml-es főzőlombikban fogjuk fel. A továbbiakban a cianid fölöslegét 1 g bórsavval a már leírtak szerint kiforraljuk, s a kéntartalommal egyenértékű rodanid mennyiségét meghatározzuk. A szappanokat is tartalmazó kenőcsök vizsgálatánál az erős habzás miatt óvatosan forraljuk az oldatot.

Az alkalikus anyagokat is tartalmazó kenőcsökben állás közben szulfid, illetve poliszulfid, sőt tioszulfát is képződhet. Az ilyen készítmények részletes vizsgálatát az előzőkben leírt módszerekkel szintén meg lehet oldani.

Olyankor, midőn a készítmény biztosan nem tartalmaz tioszulfátot, a cianid hatására képződött rodanidot a Volhard-féle módszerrel is meg lehet mérni.

## A SZULFHIDRILCSOPORTOT TARTALMAZÓ VEGYÜLETEK MEGHATÁROZÁSA

Az SH-*csoporttal* rendelkező vegyületek ellenőrzésének egyik közismert módja szerint ammóniás közegben ezüst-nitrát mérőoldat ismert fölöslegével reagáltatjuk az etilalkoholban oldott vegyületet. A képződött ezüst-szulfid eltávolítása után, a salétromsavval savanyított szűredékben az ezüst fölöslegének visszamérésével az SH-csoport alapján mértük meg a vegyületet. A meghatározás részletei — közismert eljárásról lévén szó — a gyógyszerkönyvben is megtalálhatók (Ph. Hg. VI. II. 442. old.).

## AZ OXI-METÁN-SZULFIN- ÉS OXI-METÁN-SZULFON-CSOPORTOK MEGHATÁROZÁSA EGYMÁS MELLETT

Az oxi-metán-szulfinsav- és -szulfonsav-csoportok vagy más néven a formaldehid-szulfoxilát, illetve formaldehid-diszulfit-csoportok nemcsak előnyösen befolyásolják egyes vegyületek (aminok) oldékonyságát, hanem a csoport kéntartalma folytán az új származék toxicitása is erősen lecsökken (arzeno-benzolok). Az említett típusú vegyületek szintéziséhez, továbbá redukciókhoz gyakran használják a rongalitot. A rongalit tulajdonképpen nátrium-formaldehid-szulfoxilát, mely kevés formaldehid-diszulfitot is tartalmaz. E kétféle csoport egymás melletti meghatározására használható eljárás alapgondolata a következő kísérleti tényeken épül fel.

*A formaldehid-diszulfit* savanyú közegben jóddal nem oxidálható ($p_H = 2—5$ közt a legstabilisabb). Lúgos közegben formiát és szulfát képződése közben már oxidálódik:

$$CH_2OHSO_3^- + 2\,I_2 + 6\,OH^- = HCOO^- + SO_4^{2-} + 4\,I^- + 4\,H_2O. \qquad (5)$$

E reakciónak azonban hátránya, hogy nem szelektív, mivel a készítményekben előforduló aldehid-szennyezések is fogyasztanak lúgos közegben jódot.

Lúgos közegben cianiddal viszont nemcsak az aldehidek, hanem az aldehid-diszulfit is könnyen reagál és savnitrilek, illetőleg glikolsavas sók, valamint szulfit képződik:

$$CH_2OHSO_3^- + OH^- = CH_2O + SO_3^{2-} + H_2O, \tag{6}$$

$$CH_2O + CN^- + H_2O = H_2C\begin{matrix}CN\\OH\end{matrix} + OH^-, \tag{7}$$

$$H_2C\begin{matrix}CN\\OH\end{matrix} + OH^- + H_2O = H_2C\begin{matrix}COO^-\\OH\end{matrix} + NH_3. \tag{8}$$

E reakciók irreverzibilisek, s így a közeg megsavanyítása után — ha a levegő oxigénjének távol tartásáról is gondoskodtunk — a képződött kénessavat már közvetlenül megmérhetjük jóddal. Az is fontos, hogy az oldatban levő cianid a jóddal reakcióba ne lépjen:

$$CN^- + I_2 \rightleftarrows ICN + I^-. \tag{9}$$

Mivel a (9) folyamat reverzibilis, így elegendő nagy jodidkoncentráció esetében a folyamat visszaszorítható és nem képződik jód-cián. A módszer tehát alkalmas a formaldehid-diszulfit szelektív mérésére.

A *rongalit*, vagyis a *formaldehid-szulfoxilát* savas közegben is oxidálható jóddal:

$$CH_2OHSO_2^- + 2\,I_2 + 2\,H_2O = CH_2O + SO_4^{2-} + 4\,I^- + 5\,H^+. \tag{10}$$

E reakció alapján formaldehidet és nátrium-acetátot tartalmazó esetsavas oldatban a rongalit közvetlenül mérhető formaldehid-diszulfit mellett (Wollak-féle titrálás [15]). A formaldehid-szulfoxilát és a formaldehid-diszulfit szintén mérhető együtt jódos oxidációval, lúgos közegben. Így elvileg a két méréssel a rongalit teljes vizsgálata is megoldható volna. E módszernek csupán az a hátránya, hogy a rongalitokban levő formaldehid is redukálja a jódot lúgos közegben. A rongalitok állás közben ugyanis részben formaldehid-diszulfittá, részben formaldehiddé és szulfáttá oxidálódnak:

$$2\,CH_2OHSO_2^- + O_2 = 2\,CH_2OHSO_3^-, \tag{11}$$

$$CH_2OHSO_2^- + O_2 = CH_2O + SO_4^{2-} + H^+. \tag{12}$$

Éppen ezért célszerűbb a rongalitokban levő formaldehid-diszulfit meghatározásához a cianidos eljárást felhasználni. Az eljárás során a formaldehid-diszulfit-tartalmú rongalitot lúgos oldatban kálium-cianiddal reagáltatjuk. A cianiddal ekkor csak a formaldehid-diszulfit reagál, a rongalit nem. Ezt követően a megsavanyított oldatban a rongalit és a kénessav jódoldattal már együtt megtitrálható. A rongalit analízise során tehát két mérést végzünk. Először a minta egyik részletét ecetsavas oldatban nátrium-acetát és formaldehid jelenlétében jódoldattal titráljuk. A fogyott jódoldat a formaldehid-szulfoxilát mennyiségét méri. A második mérésnél a minta újabb részletét

meglúgosítjuk, kálium-cianiddal reagáltatjuk, majd savanyítás után jódoldattal megtitráljuk. A fogyott jódoldat ez esetben a formaldehid-szulfoxilát és formaldehid-diszulfit együttes mennyiségét méri. A két fogyás különbségéből a formaldehid-diszulfit mennyisége kiszámítható. A formaldehid-diszulfit egyenértéksúlya m/2; a formaldehid-szulfoxiláté (rongalité) m/4.

A meghatározáshoz analitikai pontossággal lemért 0,4 g rongalitból 100 ml-es mérőlombikban vízzel törzsoldatot készítünk. Az előkészített oldat 10,00 ml-es részletét 100 ml-es titrálólombikba pipettázzuk, és térfogatát desztillált vízzel 40 ml-re kiegészítjük. Az oldatot 0,5 ml 40%-os formaldehid-, 1 ml 20%-os nátrium-acetát- és 1 ml 10%-os ecetsavoldattal elegyítjük, majd 0,1 n jódoldattal keményítő jelenlétében megtitráljuk. Az oldat másik 10,00 ml-es részletét 200 ml-es Erlenmeyer-lombikba pipettázzuk. Az oldatra 5 ml pentánt öntünk, majd 2 ml 10%-os nátrium-hidroxid-oldat és 0,2—0,3 g szilárd kálium-cianid hozzáadása után óvatosan megkeverjük, végül 2—3 perc elteltével térfogatát desztillált vízzel 120 ml-re kiegészítjük. Ezután egy csepp metilvörös jelenlétében 50%-os kénsavat csepegtetünk az oldatba. A színváltozás után további két-három csepp kénsavval savanyítunk, 0,2 g szilárd kálium-jodid hozzáadása után keményítő jelenlétében 0,1 n jódoldattal titrálunk.

Az ismertetett eljárást fel lehetett használni formaldehid-diszulfittal szubsztituált amino-pirazolonok (Novamidazofen, Novalgin, Melubrin) vizsgálatához is. [A módszer részletei a pirazolonszármazékokkal foglalkozó fejezetben (263. old.) találhatók.]

## A „LEDESZTILLÁLHATÓ KÉN" MEGHATÁROZÁSA

A vízben oldható ún. Neosalvarsan típusú arzeno-benzol-vegyületek ellenőrzésénél a vegyület kémiai jellemzői között az aminocsoportokhoz kapcsolt formaldehid-szulfoxilát-, illetve formaldehid-kénessav-csoport kéntartalmának a meghatározása is igen fontos. Az előállításból következően — legalábbis a tapasztalat azt mutatta — a rongalitos redukcióval egy lépésben a két aminocsoport nem egyforma mértékben szubsztituálódik formaldehid-diszulfit-, illetve formaldehid-szulfoxilát-csoporttal. Ugyancsak megállapítást nyert az is, hogy ezek az arzeno-benzol-készítmények, porampullák kevés szabad rongalitot is tartalmaznak valószínűleg mintegy stabilizálószerként, de ennek mennyisége általában 1% alatt van. Az említett típusú vízben oldható arzeno-benzolok ellenőrzésében az összes kéntartalom meghatározása mellett célszerű, ha a savval megbontható formaldehid-diszulfit-, illetve -szulfoxilát-csoportból ledesztillálható és különböző oxidációs állapotú kén mennyiségét is meghatározzuk.

A formaldehid-diszulfittal, illetve -szulfoxiláttal „blokkolt" vegyületek sav hatására formaldehidre, kén-dioxidra bomlanak, illetőleg szulfoxilát esetében a kén-dioxid mellett elemi ként is tartalmaz a desztillátum. A termékeket hipobromitos oxidáció után szulfátként lehet mérni. A meghatározás részletei az alábbiak:

A kb. 20—30 mg ledesztillálható ként tartalmazó organikus anyagot vagy gyógyszeres keveréket a 8. ábrán látható desztilláló készülék mintegy 200 ml térfogatú desztilláló lombikjában, 60 ml kiforralt és lehűtött vízben feloldjuk, és gyorsan összeállítjuk a készüléket. A feltét és a szedő csiszolatát tömény foszforsavval kenjük be. A feltétbe forrasztott csapos tölcsért desztillált vízzel töltjük meg. Szedőedényként G 3 üvegszűrővel felszerelt és a desztilláló készülék hűtőcsövéhez csiszolattal illeszthető, kb. 250 ml űrtartalmú gázmosót

használunk. Elnyelő folyadékként annyi (kb. 60—80 ml) frissen készült hipobromitoldatot öntünk bele, hogy az az üvegszűrőt 4 cm magasságban elfedje. (A hipobromitoldat úgy készül, hogy 10%-os nátronlúgba egyenlő térfogatban telített brómos vizet öntünk.) A desztilláló készülék csapos tölcsérén át 5 ml 80%-os foszforsavat csurgatunk a feloldott készítményhez, és megkezdjük a desztillációt. Első frakcióként 50 ml folyadékot desztillálunk le, majd 20 ml vizet csurgatunk a lombikba, s azt ismét ledesztilláljuk. Ezt még kétszer megismételjük. Óvakodjunk az oldat túlságos betöményítésétől, valamint hogy a hűtő falán kén maradjon vissza. (A gázláng szabályozásával elérhető, hogy a hűtőben felemelkedő hipobromitoldat a megtapadt ként feloldja.) A desztillálás befejeztével a szedő csövét leöblítjük, s a hipobromitoldatot sósavval megsavanyítva magában a szedőben 80 ml-nyire befőzzük. A kihűlt folyadékot 200 ml-es főzőpohárba öblítjük, semlegesítjük, 100 n ml-re kiegészítjük, 1 g ammónium-kloridot oldunk fel benne, és 1 ml n sósavval megsavanyítjuk. A forrásban levő folyadékban a ledesztillálható kéntartalomnak megfelelő szulfát mennyiségét a Winkler-féle súly szerinti eljárással határozzuk meg (Ph. Hg. VI. I. 124. old.).

## AZ ÖSSZES KÉNTARTALOM MEGHATÁROZÁSA

A szulfonsavval szubsztituált vegyületekről a szulfonsavcsoport lehasítása erélyes beavatkozást igényel. Egyes esetektől eltekintve — amikor is tömény sósavas főzést követően a szulfonsavcsoport kéntartalma szulfátként mérhető — általában csakis a vegyületek teljes mineralizálása vezet célra. Ugyancsak a szerves anyag elroncsolásával tudjuk a kénheterociklusos vegyületeket a meghatározáshoz előkészíteni.

*a)* Ilyen oxidatív feltárások, roncsolások közt általánosan használható módszer a zárt rendszerben, oxigéngáz-atmoszférában való elégetés, azaz robbantás. Kis anyagmennyiségek roncsolására alkalmas. Igen lényeges, hogy a tökéletes elégetés biztosításához elegendő „fűtőanyag", vagyis organikum álljon rendelkezésünkre. Ezért a mintát 0,5—0,6 g kénmentes paraffinolajjal elkeverve kell elrobbantani.

Illékony vegyületek, pl. mustárolaj beméréséhez kénmentes szilárd paraffinból kb. 1—2 $cm^3$ térfogatú kockát öntünk vagy vágunk ki, melybe kis gödörkét fúrunk. A mintát ebbe helyezzük el, és 1—2 mm vastag szilárd paraffinlemezzel lefedve mérjük meg, majd az egészet együtt elrobbantjuk. A robbantás részleteit a roncsolással foglalkozó fejezetben írtuk le (72. old.).

*b)* Az oxigénatmoszférában való mikroégetéseknek manapság közismert módszere a Schöniger-féle égetés. Az eljárás részleteit illetően a Gyógyszerkönyv megfelelő fejezetére utalunk (Ph. Hg. VI. I. 123. old.).

*c)* Kéntartalmú vegyületek mineralizálásához egyes esetekben a salétromsav—tömény hidrogén-peroxid eleggyel való roncsolás is megfelelő. Igen fontos, hogy állandóan elegendő fölöslegben legyen mind a salétromsav, mind pedig a hidrogén-peroxid, különben az oxidáció nem lesz tökéletes, s így alacsonyabb értékeket kapunk. A tapasztalat szerint csak a kísérletek alapján lehet eldönteni, hogy a kérdéses vegyület roncsolásához megfelelő-e a módszer. (A roncsolás részletei a 67. oldalon leírtakhoz hasonlók.)

*d)* Szívesen használt roncsolási eljárás a lúgos hidrogén-peroxidos mineralizálás. Egyes könnyebben bontható kénvegyületeket elegendő 10—20-%-os lúgban oldani, s tágasabb lombikban, a vízfürdő hőmérsékletén

huzamosabb ideig a tömény hidrogén-peroxid kisebb adagjaival reagáltatni. A vegyület kéntartalma ez esetben is szulfátig oxidálódik.

*e)* Számos kéntartalmú vegyület csak erélyesebb beavatkozással roncsolható el. Ilyen esetekben szilárd nátrium-peroxiddal óvatosan megömlesztve lehet eredményhez jutni. Egyszerűbb és veszélytelenebb az a megoldás, midőn a szerves anyagot először elporított szilárd káliumhidroxiddal elkeverve és kevés etanollal megnedvesítve vízfürdőn többször bepárologtatjuk. A továbbiakban — hasonlóan a halogéntartalmú vegyületekhez — óvatos lúgos ömlesztéssel mineralizálunk (70. old.). A kihűlt olvadékot kénmeghatározás esetében vízzel oldva tágasabb lombikba öblítjük, majd a vízfürdőn tartott lúgos oldatot hidrogén-peroxid kisebb részleteivel huzamosabb ideig reagáltatjuk. Ily módon biztosíthatjuk a kénnek szulfáttá való tökéletes oxidációját (pl. tiazolvegyületek kéntartalmának meghatározása).

## IRODALOM


1. Schulek E.: Kis mennyiségű hydrogéncianid és hydrogénthiocyanát jodometriás meghatározása. Magy. Kém. Folyóirat **28,** 48 (1922). — 2. Schulek E.: Sulfit- és thiosulfat-ion egymás mellett való meghatározása. Magy. Kém. Folyóirat **29,** 7 (1923). — 3. Schulek E.: A sulfid-, polysulfid- és thiosulfat-kén meghatározása alkáli- és földalkálipolysulfid-oldatokban. Magy. Kém. Folyóirat **30,** 31 (1924). Magy. Kém. Folyóirat **30,** 50 (1924). — 4. Schulek, E.: Über die jodometrische Bestimmung geringer Mengen Cyanide und Thiocyanate. Z. anal. Chem. **62,** 337 (1923). — 5. Schulek, E.: Über die Bestimmung des Sulfid-, Polysulfid- und Thiosulfatschwefels in Alkali- und Erdalkalipolysulfidlösungen. Z. anal. Chem. **65,** 352 (1924/25). — 6. Schulek E.:—Kőrös E.: Szulfid-kén meghatározása a kenet különböző kötésben tartalmazó anorganikus vegyületekben. Magy. Kém. Folyóirat **56,** 421 (1950). — 7. Schulek E.—Kőrös, E.: Tanulmányok a szulfidok, poliszulfidok, szulfitek és tioszulfátok képződésének és bomlásának mechanizmusáról. Magy. Kém. Folyóirat **56,** 426 (1950). — 8. Schulek, E.—Kőrös, E.: Bestimmung des Sulfidschwefels neben verschieden gebundenem Schwefel in anorganischen Verbindungen. Acta Chim. Hung. **3,** 111 (1953). — 9. Schulek, E.—Kőrös, E.: Studien über den Mechanismus der Bildung und Zersetzung der Sulfide, Polysulfide, Sulfite und Thiosulfate. Acta Chim. Hung. **3,** 125 (1953). — 10 Schulek E.—Kőrös E.: Az ammóniumpoliszulfidoldat analízise és néhány sajátságának vizsgálata. Magy. Kém. Folyóirat **58,** 367 (1952). — 11. Schulek, E.—Kőrös, E.: Bestimmung des Sulfid-Schwefels neben Schwefelverbindungen verschiedener Oxidationszustände (Polysulfid, Thiosulfat, Sulfit, und Sulfat). Ann. Univ. Sci. Eötvös Sec. Chim. **2,** 153 (1960). — 12. Szabolcs L.-né: A szabad kén meghatározása gyógyszeres keverékekben. Magy. Kém. Folyóirat **57,** 377 (1951). — 13. Schulek E.—Maros L.: Adatok a ditionitek analitikájához és kémiájához. Magy. Kém. Folyóirat **63,** 61 (1957). — 14. Schulek, E.—Maros, L.: Beiträge zur Analytik und Chemie der Dithionite. Acta Chim. Hung. **17,** 273 (1958). — 15. Maros L.: Adatok a formaldehid-biszulfit és a formaldehid szulfoxilát (rongalit) analitikájához. Magy. Kém. Folyóirat **64,** 41 (1958). — 16. Schulek, E.—Szlatinay, L.: Über die Bestimmung des Arsens- und des gesamten und des abdestillierbaren (Sulfoxylat-) Schwefels zwecks Kontrolle der Arsenobenzolpräparate vom Neosalvarsantypus. Arch. Pharm. **275/47,** 268 (1937). — 17. Clauder O.: Új typusú robbantó bomba az elementáris organikus analysisben a kén és a halogének meghatározására. Magy. Gyógysz. Tud. Társ. Ért. (Acta Pharm. Hung.) **11,** 246 (1935). — 18. Schulek E.—Clauder O.: A kén meghatározása és annak jelentősége a ként különböző kötésben tartalmazó vegyületekben és gyógyszeres keverékekben. Magy. Gyógysz. Tud. Társ. Ért. (Acta Pharm. Hung.) **13,** 795 (1937). — 19. Schulek, E.—Clauder, O.: Bedeutung und Bestimmung des Schwefels von verschiedenen Bindungsformen in Arzneimitteln. Pharm. Zentralhalle **78,** 625, 653 (1937).

# A HALOGÉNEK MEGHATÁROZÁSA GYÓGYSZEREKBEN

A gyógyszerkészítmények közt a szerves és szervetlen halogénvegyületek egyaránt nagy számban és változatos formában megtalálhatók. Kivételt ma már csupán a szervetlen *fluorvegyületek* képeznek, hiszen mindössze a nátrium-fluorid (Natrium fluoratum tabletták) az egyetlen gyógyszerként használható vegyület. Ezenkívül csak ivóvizek és gyógyvizek vizsgálatánál találkozunk még kis mennyiségű fluorid meghatározásával. Ezzel szemben egyes *szerves fluorvegyületek* éppen az utóbbi években jelentek meg a gyógyszerek között. Így külföldön alifás fluorvegyületeket, mint az alacsony forrpontú trifluor-etil-vinilétert ($CF_3CH_2OCH=CH_2$), a bróm-klór-trifluor-etánt ($CF_3CHBrCl$), a klór-etilhez hasonlóan anaestheticum-ként használnak. De ismeretesek fluor-fentiazin- (trifluor-metil-fentiazin-propil-piperazin-etanol-), fluor-szterán- és fluor-pirimidin-származékok is. Szerves fluorvegyületeket, nagy reakcióképességük miatt szintézisfolyamatokhoz is használnak. Ezek rendszerint erős mérgek.

A *klór-*, *bróm-*, valamint *jódtartalmú* készítmények igen nagy száma, változatos felépítése és összetétele miatt csak a legjellegzetesebb típusokra és felhasználásukra térünk ki.

A *szervetlen klórvegyületek* közül az alkáli-kloridok, viszonylag nagyobb koncentrációban, az infúziós oldatokban fordulnak elő (Infusio glucosi salina, Infusio natrii chlorati, Infusio natrii lactici salina stb.). A legtöbb kloridsó vízben jól oldódik, ezért használják pl. a kalcium-terápiában is a kalcium-kloridot. Ugyancsak oldékonysági okok miatt szerepel a vaskészítmények között a vas(III)-, illetve vas(II)-klorid is. Gyakoriak a magisztrális rendelésben a különböző töménységű sósavoldatok, szinte kivétel nélkül pepszinnel együtt, és többnyire szirupokkal ízesítve (Solutio pepsini stb.).

Számos szerves vegyület (alkaloidok stb.) éppen a jobb oldékonyságuk miatt sósavas sójukként található a gyógyszerek között.

A *szervetlen brómvegyületek* közül az alkáli-bromidok, főleg a nátrium-bromid, de nem ritkán a kálium- és ammónium-bromid, gyermekgyógyászatban pedig a kalcium-bromid manapság is szívesen használt nyugtatószerek. A leggyakoribb gyógyszerforma a szolúció, valamint tabletta, osztott porok. A kísérő hatóanyagok között főleg a barbitursavszármazékok találhatók meg, néha klorál-hidrát, esetleg paraldehid (Mixtura chloralobromata, Mixtura sedativa, Solutio bromida, Solutio bromobarbitali, Pulvis sedans, Pilula brombarbitali, Polybrom stb.).

A *szervetlen jódvegyületek* közül az esetek túlnyomó többségében a kálium-jodidot használják, mivel sokkal stabilisabb vegyület, mint a nátrium-jodid. Viszonylag nagy koncentrációban vizes oldatként, továbbá osztott porokban, bevont tablettákban kerül felhasználásra (vérnyomászavaroknál, érelmeszesedésnél), s ilyenkor a kísérő hatóanyagok között barbitursavak, papaverin, teobromin, teofillin egyaránt megtalálhatók (Solutio kalii jodati, Solutio kalii jodati composita, Solutio theobromo jodati, Jodpapaverintheosan, Jodtheosan). A pajzsmirigy megbomlott

jódegyensúlyának kezelésére kis mennyiségű alkáli-jodidot tartalmazó tablettázott készítményeket is szokás rendelni (Jodostrumit).

Végül nem feledkezhetünk meg az elemi halogének közül a jódról. Etilalkoholos, illetőleg kálium-jodid-tartalmú etilalkoholos vizes oldatai közismert ecsetelőszerek. A kísérő hatóanyagok közt szalicilsav szerepel (Solutio jodi spirituosa, Spiritus jodosalicylatus, Linimentum ad pernionem). Kenőcsökben szintén rendelik.

Halogéntartalmú fertőtlenítők még a különböző hipohalogenitek (klórmész), valamint a kálium-klorát.

A szervetlen halogénvegyületekkel kapcsolatban feltétlenül említésre méltók a gyógyvizek, illetőleg azok jodid-, bromid-, sőt kloridtartalma, hiszen ezek aránya egyik fontos jellemzőjük.

A *szerves halogénvegyületek* igen változatos fajtái közül szintén csak néhány jellegzetes típust ragadunk ki.

Az *alifás klórvegyületek* közül az etil-klorid ($C_2H_5Cl$) fagyasztó és narkotizáló. Ugyancsak műtéti altatáshoz használt a kloroform ($CHCl_3$) (csakis a megfelelő tisztaságú használható) és a triklór-etilén ($Cl_2C{=}CHCl$). A szén-tetrakloridot ($CCl_4$), valamint a tetraklór-etilént — azonkívül, hogy hasonlóan az előbb felsoroltakhoz igen jó zsíroldószerek is — a bélparaziták elölésére, elűzésére használják kapszulázott formában. A hipnotikumoknak egy elég régóta ismert csoportját alkotják egyes alifás klór- és brómvegyületek, mint a klorál-hidrát [$Cl_3CCH(OH)_2$] és a butil-klorál-hidrát ($CH_3CHClCCl_2CHO \cdot H_2O$). A triklór-izo-butanol [$Cl_3CC(CH_3)_2OH$] elsősorban hányásgátló hatása miatt, főleg kúp, esetleg tabletta gyógyszerformában kerül felhasználásra. Hazai gyógyszerkészítményeink közül szívesen használt enyhe altatók között említésre méltó két alifás brómvegyület, a bróm-aceto-karbamid [$(C_2H_5)_2CBrCONHCONH_2$] és a bróm-valero-karbamid ($(CH_3)_2CHCHBrCONHCONH_2$ (Albroman, Somben). Többnyire tablettázott gyógyszerként kísérő hatóanyagok nélkül kerülnek forgalomba. A magisztrális rendelésben (különböző összetételű osztott porok) inkább csak a bróm-valero-karbamid fordul elő.

Az *aromás klórszármazékok* közt megtalálható az antibiotikum hatású kloramfenikol éppúgy, mint a klorokinium-foszfát (Delagil) vagy az antiallergén kloro-piraminium-klorid (Suprastin), sőt a tranquillans klór-promazin a Hibernal is vagy a fertőtlenítő hatású hexaklorofén. Aromás klórszármazék még az ízeltlábúak pusztítására használt kontakt idegmérgek egy része, mint a „DDT" a diklór-difenil-triklór-etán és a hexaklór-ciklohexán.

A *szerves jódvegyületek* legegyszerűbb képviselője a jodoform. Az utóbbi években már alig használják.

A kemoterápiás készítmények, belső fertőtlenítők egyik csoportjába tartoznak a jódozott p-fenol-, illetve kinolin-szulfosavak (Sozojodol, Iodoxyszulfokinolin, jód-klór-oxi-kinolin „Enteroseptol").

A jód viszonylag magas atomsúlya miatt egyes jódtartalmú vegyületek (pl. a tetrajód-fenolftalein-nátrium) alkalmasak röntgenkontrasztanyagnak.

Végül nem feledkezhetünk meg a pajzsmirigy-készítményekről, illetve ezek hatóanyagairól a dijód-tirozinról és a tiroxinról.

## NÉHÁNY FLUORMEGHATÁROZÁSI MÓDSZER

A halogéntartalmú gyógyszerek analitikáját illetően a fluor meghatározása — már csak a többi halogéntől eltérő tulajdonságai miatt is — nem tartozik a kielégítően megoldott feladatok közé.

Egyes *szervetlen* eredetű mintákban, mint ásványvizekben csak megfelelő izolálás után határozható meg. Az elválasztási lehetőségek közül a hidrogén-sziliko-fluoridként való desztillációs módszer bizonyult alkalmasnak. Az eljárás részleteit a vízvizsgálattal foglalkozó fejezetben írjuk le.

A *szerves* fluorvegyületekben csak előzetes mineralizálás után határozható meg a fluor. A nem illékony származékokhoz a kálium-hidroxidos ömlesztés (70. old.) többnyire eredményesen használható. Az alacsony forrpontú szerves fluorvegyületeket — hasonlóan a klór-etilhez — ampullában beforrasztva, először lúgos elszappanosítással kell bontani, majd a már elszappanosított és nem illékony terméket fogjuk kálium-hidroxiddal megömleszteni. Valamennyi szerves fluorkészítményt csak jól húzó vegyifülke alatt szabad mineralizálni. (Esetleg illékony mérgező bomlástermékek keletkezhetnek !)

### A FLUORID LEVÁLASZTÁSA ÓLOM-KLORID-FLUORID-CSAPADÉK FORMÁJÁBAN

Nagyobb fluoridmennyiségek meghatározására súly szerinti meghatározások használatosak, éspedig vagy kalcium-fluorid- ($CaF_2$) vagy ólom-klorid-fluorid- (PbClF) csapadék formájában. A két csapadék közül vizsgálataink szerint az ólom-klorid-fluorid alkalmasabb kvantitatív célokra. Megfelelő kísérleti körülmények között még kisebb fluoridmennyiségek is mérhetők, hiszen a csapadék molekulasúlya 13,8-szorosa a fluorid-ionsúlynak. E meghatározás a csapadék ólomkomponensének kelatometriás mérése révén térfogatos módszerré volt egyszerűsíthető. Hangsúlyozni kívánjuk azonban, hogy az ólom-klorid-fluorid-csapadék összetételét, kristályformáját s a szűrhetőséget is erősen befolyásolják a kísérleti körülmények. A meghatározások jó eredményeket csakis az előírások szigorú betartása mellett adnak.

A fluortartalmú mintának megfelelő módon előkészített, szükség esetén izolált semleges vagy gyengén lúgos oldatát vagy a törzsoldat egy részletét 4—40 mg fluoridtartalom esetén 200 ml-es főzőpohárban összesen 50 ml térfogatra egészítjük ki, s egyszersmind 0,30—0,50 g nátrium-kloridot is oldunk fel benne. Másik főzőpohárba kimérünk 50—75 ml 0,75%-os ólom-klorid-oldatot. Mindkét oldathoz 1—1 csepp metilvörös indikátort juttatunk, s a vizsgálandó oldathoz 0,1 n sósavat csepegtetünk az ólom-kloridot tartalmazó oldat színével megegyező színig. Az így előkészített oldatot még 0,5 ml 0,1 n sósavval elegyítjük, felforraljuk, és állandó forralás közben az összehasonlítóként használt ólom-klorid lecsapóoldattal a fluoridot leválasztjuk. A kristályos ólom-klorid-fluorid-csapadékot másnap G 3-as üvegszűrőre gyűjtjük, háromszor 5 ml telített ólom-klorid-fluorid-oldattal, 2—3 csepp desz-

tillált vízzel, végül pedig háromszor 5 ml alkohollal mossuk. A kimosott csapadékot levegő átszívatásával 20 percen át szárítjuk, majd mérjük.

Mikromennyiségek (0,2—4 mg fluoridtartalom esetén) a meghatározáshoz előkészített anyagot 50 ml-es főzőpohárban annyi vízben oldjuk, hogy az össztérfogat 0,5—2 mg várható fluoridtartalom esetében 10—15 ml, 0,5 mg-nál kevesebb fluorid esetében pedig 5 ml legyen. Az oldatban 5 ml térfogatonként 0,03 g nátrium-kloridot oldunk. Másik főzőpohárba a vizsgálandó oldat térfogatával megegyező mennyiségű 0,75%-os ólom-klorid-oldatot öntünk. Mindkét oldatot 1—1 csepp metilvörös indikátoroldattal elegyítjük, s a gyengén alkalikus fluoridoldat kémhatását 0,02 n sósavval az ólom-klorid--oldatéval azonosra állítjuk be, s ezenfelül még 5 ml térfogatonként 0,15 ml 0,02 n sósavat fölöslegben is adunk hozzá. A továbbiakban a makromódszernél már leírtak szerint járunk el. A csapadékot három ízben 2—2,5 ml telített ólom-klorid-fluorid-oldattal és háromszor 1—1 ml 96%-os etanollal mossuk. A szárítás és mérés a makroeljárásnál leírtak szerint történik.

## MIKROMENNYISÉGŰ FLUORID MEGHATÁROZÁSA KÖZVETETT KELATOMETRIÁS TITRÁLÁSSAL

A kb. 0,02—2 mg fluoridot tartalmazó és az előzők szerint le vá lasztott ólom-klorid-fluorid-csapadékot az üvegszűrőről 8—10 ml forró 2 m salétromsavval leoldjuk, összesen mintegy 10 ml vízzel kimossuk. Az oldatot ammónium-hidroxiddal semlegesítjük, kb. $p_H = 10—12$-re beállítjuk (kb. 10 ml tömény ammónia), majd 0,5 g kálium-nátrium-tartarátotoldunk fel, és a csapadék ólomtartalmát 0,01—0,005 m EDTE mérőoldattal eriokromfekete-T indikátor jelenlétében (kb. 0,05 g) megtitráljuk. Az indikátor működését zavaró réznyomokat 1—2 csepp 5%-os kálium-cianid-oldattal hatástalanítjuk.

1,00 ml 0,01 m EDTE mérőoldat 0,1900 mg fluoridot ($F^-$) jelez.

## FLUORMEGHATÁROZÁS TÓRIUMOLDATTAL

A fluorid makro- és félmikromennyiségeit tóriumionos mérőoldattal titrálva közvetlenül is meg lehet határozni. A tóriumion ugyanis vízben rosszul oldódó tórium-fluoridot ($ThF_4$) képez a fluoridionnal. A $p_H = 3,5$-re beállított oldatban a reakció végpontját alizarin-szulfonsavas-Na-mal lehet jelezni, mivel az élénkpiros Th-alizarin-szulfonsav-komplex csak a fluorid teljes mennyiségének lekötése után képződik. A végpont jelzésére $p_H = 5—6,5$ pH-jú oldatban a pirokatechinibolya is alkalmas.

A kb. 0,8—20 mg fluoridtartalomnak megfelelő mintát 20—60 ml vízben oldjuk, s az oldat $p_H$-ját kb. 5—6,5-re állítjuk be. Az 1—3 csepp indikátort tartalmazó sárga oldatot 0,1 n tórium-nitrát mérőoldattal kék színig titráljuk. Az oldat a végpont előtt zöld lesz, ettől kezdve óvatosan kell a mérőoldatot adagolni. 1,00 ml 0,1 n tórium--nitrát-oldat 1,900 mg fluoridot jelez.

### EGYÉB FLUORMEGHATÁROZÁSOK

Főleg mikromennyiségű fluorid meghatározására igen sok, lényegében azonos elven alapuló fluoridmeghatározás található az irodalomban. Ezek az eljárások szintén a fluorid komplexképző hatását használják ki. Az alumínium, cirkónium vagy tórium különböző oxi-antrakinonokkal képezett színes komplexeit a fluorid megbontja, tehát a fluorokomplex képződése színintenzitás-csökkenéssel jár. E módszerek mindegyikének, sajnos, alapvető hibája, hogy a reakciótermékek s így az extinkcióváltozás is erősen függenek a fluorid, de a reagensek koncentrációjától is.

## A KLORID-, BROMID- ÉS JODIDION MEGHATÁROZÁSÁNAK MÓDSZEREI

### ARGENTOMETRIÁS MÓDSZEREK

A klorid-, bromid- és jodidvegyületek analitikai ellenőrzéséhez általában az argentometriás titrálások valamelyikét, többnyire a Volhard-féle meghatározást szokták használni. Utóbbi ugyanis mindhárom halogenid mérésére alkalmas, s a $p_H$-ra sem érzékeny. Igaz, hogy visszamérésen alapuló közvetett módszer, de ismerve a meghatározás optimális körülményeit, igen pontos eredményeket kaphatunk. A Volhard-féle halogenidmeghatározásnak — különösen kloridmeghatározás esetében — egyik kényes pontja a már leválasztott ezüst-halogenid újraoldódása. Ezt bizonyos mértékben csökkenteni lehet, ha forralással tömörítjük a csapadékot, vagy azt esetleg ki is szűrjük. A legcélravezetőbb, ha a csapadékot az oldat térfogatához mért mintegy 2%-nyi kálium-nitráttal forraljuk. Az oldatnak viszonylag magas kálium- és nitrátion-koncentrációja következtében gyorsabb a csapadék tömörülése. Ezenkívül a csapadék felületéről az ezüstionok leszorulnak, s így az idegen ionok — mintegy lezárva a felületet — a csapadék oldódását, illetőleg az anionkomponens kicserélődését megakadályozzák.

A Volhard- és *az összes argentometriás meghatározás* azonban *nem specifikus* módszer, tehát mint gyógyszerellenőrző eljárás csak a mérendő halogenidion azonosításával, valamint az egyéb, tehát szennyező halogenidek kimutatásával összekapcsolva használható. Éppen ez a szempont jutott kifejezésre a magyar gyógyszerkönyvekben is (Ph. Hg. IV., V., VI.) azzal, hogy a bróm- és jódkészítmények ellenőrzéséhez az argentometriás titrálások helyett specifikus eljárások kerültek felvételre.

### A BROMID SZELEKTÍV MEGHATÁROZÁSA PERMANGANÁTOS OXIDÁCIÓVAL

A bromidion specifikus meghatározása, mely kloridok jelenlétében is használható, még WINKLERtől származik. E helyen is szeretnénk azonban a módszereknek egy-két lényeges feltételére ráirányítani a figyelmet. A permanganometriás meghatározás alapreakciója, vagyis a

$$2\,MnO_4^- + 10\,Br^- + 16\,H^+ = 5\,Br_2 + 2\,Mn^{2+} + 8\,H_2O \qquad (1)$$

egyenlettel leírható folyamat még a forrás hőmérsékletén is, csak 4 n, vagyis 20%-os kénsavnak megfelelő savkoncentrációjú oldatban megy végbe teljesen egyértelműen. Még a savkoncentráció betartása mellett sem közömbös, hogy mekkora térfogatban dolgozunk (optimális 100 ml). A módszer egyik jelentősége ugyanis az, hogy klorid mellett is mérhető a bromid. Ám ha túl tömény oldatban dolgozunk, akkor a megnövekedett kloridkoncentráció miatt a permanganátion és a kloridion közt is megindul a redoxifolyamat. A meghatározás során — minthogy állandó forralás közben kell titrálnunk — nem szabad az oldatot betöményedni hagyni, mert így a klorid is reakcióba lép. Emellett még a permanganát redukciója is — különösen az ekvivalenciapont közelében, a csökkenő bromidkoncentráció miatt — csak Mn(III)-ig megy, s így a pirosas színű Mn(III)-szulfáto-komplexek színe még meg is téveszt. (Ez az oka annak, hogy a végpontban megjelenő piros szín forralásra többször eltűnik.) A számítottnál magasabb eredmények oka egyrészt az oxidálószer tökéletlen redukciója, illetőleg egyes esetekben a klorid-szennyezés mérőoldatfogyasztása lehet. A módszerrel egyébként 10—15 mg/100 ml kloridion mellett is pontos eredményeket kapunk. Jodidionok természetesen zavarják a meghatározást (Ph. Hg. VI. II. 468., 534., 689., 772. old.).

## A JODID SZELEKTÍV MEGHATÁROZÁSA BROMÁTOS OXIDÁCIÓVAL

Szintén a szelektív meghatározás elve jut kifejezésre, amikor alkáli-jodidok mennyiségi meghatározásához a gyógyszeralapanyagok ellenőrzésében a közvetlen brómátos oxidációt használjuk (Winkler L.) (Ph. Hg. VI. II. 700. old.). E reakció során a jodid +I oxidációszámú jóddá oxidálódik, éspedig sok bromid jelenlétében a bromát hatására a

$$3\,I^- + BrO_3^- + 2\,Br^- + 6\,H^+ = 3\,IBr + 3\,H_2O \qquad (2)$$

egyenlet alapján jód-monobromid keletkezik, mely egyben a reakció végpontját is jelzi. A titrálást mérőlombikban célszerű végezni, hogy a lefelé fordított lombik nyaki részében jól tudjuk észlelni az oldathoz elegyített szén-tetrakloridban a színváltozást. Az ekvivalenciapontig, vagyis míg jodidion is van az oldatban, az oldathoz elegyített szén-tetraklorid színe ibolyaszínű lesz a kiváló jódtól:

$$IBr + I^- = I_2 + Br^-, \qquad (3)$$

s ez a szín csak a végpontban képződő IBr miatt tűnik el.

## MIKROMENNYISÉGŰ JODID MEGHATÁROZÁSA WINKLER SOKSZOROZÓ ELJÁRÁSÁVAL

A jódtartalmú gyógyszerkészítmények ellenőrzéséhez gyakran használt szelektív módszer a Winkler-féle sokszorozó módszer. E meghatározás alapelvét a

$$I^- + 3\,Cl_2 + 3\,H_2O \rightleftarrows IO_3^- + 6\,Cl^- + 6\,H^+ \qquad (4)$$

egyenlet szemlélteti. A klórfölösleget forralással távolítjuk el. A folyamat reverzibilis, ezért az oldat megfelelő $p_H$-jával kell biztosítani a reakció egyértelmű lefutását. Erősen savas közegben a forrás hőmérsékletén a reakció visszafordulhat, ami alacsonyabb értékekhez vezet. Oxidálni viszont mégis savas közegben kell, különben a klór hidrolízist szenved, s nem forralható ki. A meghatározás csak kis jodidmennyiségek mérésére alkalmas. Az optimális térfogat — amennyiben forralással távolítjuk el a klórt — 100 ml, s az oldat $p_H$-ja = 2. Kellő fölöslegben véve a klórt, az esetleg jelenlevő bromidionok bróm-klórrá oxidálódva forraláskor eltávoznak. A klór kiforralása után a $IO_3^-$-ion a fölöslegben hozzáadott jodidból az eredeti jodidion mennyiségének megfelelő hatszoros mennyiségű jódot választ ki:

$$IO_3^- + 5\,I^- + 6\,H^+ = 3\,I_2 + 3\,H_2O. \qquad (5)$$

Ez az egyik legelőnyösebb módszer a kis mennyiségű jodidion szelektív meghatározásához.

A *jodidion hipobromittal is oxidálható jodáttá* bromid- és kloridionok mellett:

$$I^- + 3\,BrO^- = IO_3^- + 3\,Br^-. \qquad (6)$$

A lúgos oldatban a bromid nem reagál a hipobromittal. Utóbbi fölöslegét, hasonlóan a brómhoz, fenololdat nagy fölöslegével mint „bróm-fenolt" kötjük meg.

*Alkáli-bromidok jódtartalmának meghatározása*

A hipobromitos oxidáción alapuló jodidmeghatározást igen jól felhasználhatjuk az alkáli-bromidok jódtartalmának megmérésére.

A meghatározáshoz a kézimérlegen lemért 5 g alkáli-bromidot (kálium- vagy nátrium-bromidot) becsiszolt dugós Erlenmeyer-lombikban kb. 20 ml vízben oldjuk, és néhány csepp frissen készített nátrium-hipobromit-oldattal rázogatjuk. Tíz perc múltán 2 ml 5%-os fenololdattal hirtelen elegyítve, a hipobromit fölöslegét elvesszük. Az oldatba kb. 0,1 g kálium-jodidot szórunk, s 5 ml 25%-os foszforsavval megsavanyítva a kiválott jódot, jelzőként 4—5 csepp keményítőt használva, 0,01 n vagy 0,001 n nátrium-tioszulfát mérőoldattal megtitráljuk. (*Nátrium-hipobromit-oldat:* 20 ml 5%-os nátronlúgot 10 ml frissen készült telített brómos vízzel elegyítünk. 4—5 óra múlva az oldat bromátképződés miatt már használhatatlan!)

## A BROMID JODOMETRIÁS MEGHATÁROZÁSA JODID ÉS KLORID MELLETT

Gyógyszerek, különösen pedig gyógyvizek brómtartalmának meghatározására a Winkler-féle sokszorozó eljáráshoz hasonló szelektív módszer szükséges. E feladat már nehezebb, minthogy a bromidion a jodidhoz hasonlóan, klórtól csak $p_H = 12$ fölött oxidálódik brómationná. Savas közegben a bromidion a klór fölöslegétől bróm-monokloriddá oxidálódik:

$$2\,Br^- + Cl_2 = Br_2 + 2\,Cl^-, \qquad (7)$$

$$Br_2 + Cl_2 = 2\,BrCl. \qquad (8)$$

E reakció és a halogén-cianidok eltérő viselkedése alapján, az ún. *„bróm-ciános módszerrel"* már megoldható a bromid szelektív jodometriás mérése.

Az elemi halogének közül a klór és a bróm közvetlenül reagál a cianiddal:

$$Cl_2 + CN^- = ClCN + Cl^-, \qquad (9)$$

$$Br_2 + CN^- = BrCN + Br^-, \qquad (10)$$

viszont a jód csak oxidálószerek jelenlétében alakul jód-ciánná (ICN).

Bróm-cián-képződés közben reagál a bróm-monoklorid is a cianiddal

$$BrCl + CN^- = BrCN + Cl^-. \qquad (11)$$

A (11) reakció azonban csak klórfölösleg jelenlétében kvantitatív, mivel a BrCl kismértékű homolitikus disszociációja miatt

$$2\,BrCl \rightleftarrows Br_2 + Cl_2 \qquad (12)$$

részben klór-cián és bromidion is keletkezik.

A három halogén-cianidnak a jodidionnal szemben mutatott igen eltérő viselkedése képezi tulajdonképpen a jodometriás szelektív bromidmeghatározás alapját. A jód-cián pillanatszerű gyorsasággal, a bróm-cián 0,1 n méretben kb. 15 perc alatt oxidálja a jodidot jóddá

$$ICN + I^- = I_2 + CN^-, \qquad (13)$$

$$BrCN + 2\,I^- = I_2 + Br^- + CN^-, \qquad (14)$$

míg a klór-cián gyakorlatilag egyáltalában nem oxidálja a jodidot. E reakciók tehát felhasználhatók a bromid jodometriás meghatározásához.

A (9), (10), (11) reakciókban fontos szerepe van a $p_H$-nak is. Erősen savas közegben lelassul a halogén és a cianid közti reakció, s így az elreagálatlan klór jódot választ ki. Lúgos közegben viszont a halogén-cianidok hidrolízise lép előtérbe, pl.

$$BrCN + 2\,OH^- = Br^- + CNO^- + H_2O. \qquad (15)$$

Kevés bórsavval tompítva az oldatot a hidrolízist ki tudjuk kapcsolni. A hidrolízis egyes esetekben — mint ezt a későbbiekben látni fogjuk — előnyösen ki is használható (pl. jodid meghatározása bromid mellett).

Az előzőkben vázolt reakciók megfelelő variálásával több halogénmeghatározási feladat oldható meg.

### *Bromidion meghatározása sok klorid mellett*

A bromidion jodometriásan mérhető sok klorid mellett, ha a bromidot klór fölöslegével kvantitatíve bróm-monokloriddá alakítjuk. A képződött bróm-monokloridot és a klór fölöslegét cianidion fölöslegével reagáltatva klór-cián és bróm-cián képződik, melyek közül csak a bróm-cián oxidálja a jodidot jóddá, a klór-cián nem, s így a bromid szelektíve mérhető jodometriásan.

A megfelelő módon előkészített vizsgálati anyagból (182. old.) kb. 5—10 ml 0,1 n, illetőleg 0,01 n mérőoldatnak megfelelő mennyiséget mérünk becsiszolt dugós Erlenmeyer-lombikba. A bemért anyagnak összesen mintegy 30—40 ml-nyi metilvörösre semleges oldatában 0,3—0,5 g, illetve 0,01 n méretben 0,1 g bromidmentes bórsavat oldunk, majd cseppenként annyi frissen készült bromidmentes klóros vizet elegyítünk hozzá, míg annak a kiváló brómtól barnás színe szalmasárgára változik (BrCl). A bróm-monoklorid bróm-cianná és a klórfelesleg klór-cianná való átalakítása céljából [(9), (11) egyenlet] az oldathoz a felhasznált klóros víz térfogatának fele mennyiségében frissen készült 5%-os kálium-cianid-oldatot öntünk. A lombik tartalmát jól összerázzuk, ügyelve arra is, hogy a csiszolatnál is megújuljon a folyadék. Kétperces várakozás után — ez az idő a klórfölösleg teljes mennyiségének megkötéséhez (ClCN) tökéletesen elegendő — a reakcióelegybe kevés (0,2—1 g) szilárd kálium-jodidot szórunk, és 2—5 ml 10%-os sósavval megsavanyítjuk az elegyet. Húsz perc elteltével a kiváló jódot 0,1 n, illetve 0,01 n nátrium-tioszulfát mérőoldattal megmérjük. A titrálást lassan végezzük, ügyelve arra, hogy az oldat színe titrálás közben állandóan sárga, illetőleg kék maradjon. A bróm-cián és jodidion közt lezajló reakció ugyanis időreakció, s így megeshet, hogy a tioszulfát kerül feleslegbe, ami mellékreakciókra vezethet. Indikátorként 1%-os keményítőoldatot használunk. Az egyenértéksúly a bróm atomsúlyának a fele.

1,00 ml 0,1 n nátrium-tioszulfát-oldat 3,996 mg brómot ($Br^-$) mér.

*Bromid és jodid meghatározása egymás mellett*

Jodidion jelenlétében a bromid jodometriás mérését egybekapcsolhatjuk a jodidmeghatározással is. E feladat megoldására többféle lehetőség is kínálkozik.

*a)* Egyik megoldásként a jodometriás bromidmeghatározást a Winkler-féle jodidmeghatározással kapcsoljuk össze két párhuzamos kísérletben. A klór fölöslegétől ugyanis a bromid- és jodidiont tartalmazó rendszerekben bróm-monoklorid és jodátion képződik [(4), (7) és (8) egyenletek]. E reakciót követően a cianid hatására klór-cián és bróm-cián képződik, a jodátion változatlan marad [(9), (11) egyenletek]. Jodidionnal reagáltatva a reakciótermékeket, a bróm-cián kétszeres egyenértéknyi [(14) egyenlet], a jodát pedig hatszoros egyenértéknyi jódot választ ki [(5) egyenlet], s így a bromid- és jodidtartalom együttesen mérhető. A jodidion mennyiségét külön meghatározásból a Winkler-féle módszerrel mérhetjük (163. old.).

*b)* A jodidnak bromid melletti meghatározására a hipobromitos oxidáción alapuló jodidmeghatározást is használhatjuk [(6) egyenlet].

*c)* A jodidnak bromidion melletti meghatározására további lehetőség is kínálkozik, mivel a bróm-cián lúgos közegben a jodiddal szemben inaktív bromiddá és cianáttá hidrolizál [(15) egyenlet]. Az egyik bemérés alapján meghatározzuk a bromid- és jodidionok összes mennyiségét (*a)* pont), majd egy újabb bemérésből azonos módon bróm-cianná és jodáttá oxidáljuk a két halogenidet, de ezt követően a bróm-ciánt lúgos közegben elbont-

juk (lúgosítás 10%-os nátronlúggal). A lúgos oldatban a jodátion nem bomlik el. Így, ha a sósavval vagy 25%-os foszforsavval újólag megsavanyított oldathoz kevés jodidot juttatunk, a minta jodidtartalma minden akadály nélkül megmérhető.

*A bromid és jodid desztillációs elválasztása*

A bromid és jodid elválasztásához fel lehet használni a bróm-monoklorid illékonyságát. A klóros oxidációt [(4), (7) és (8) egyenletek] desztilláló készülékben hajtjuk végre, s így a jodátion mellől a bróm-monoklorid ledesztillálható. Az átdesztilláló bróm-monokloridot és a klór fölöslegét vízben fogjuk fel. Ezt követően a desztillátumban a bróm-monokloridot és klórt cianiddal reagáltatjuk, s a brómtartalmat jodometriásan meghatározzuk. A vízgőzzel nem illékony jodátionná oxidálódott jodid a desztilláló lombikban marad vissza, s így a bróm-monoklorid és a klór ledesztillálása után szintén külön mérhető.

A bromid és jodid desztillációs elválasztása csak akkor körülményes, ha a jodidion mennyisége többszöröse a bromidénak. Ilyen esetben a desztillálás előtt a jodid nagy részét salétromossavval forralva elemi jódként ki kell űzni. A jodidion mennyiségét ilyen esetekben természetesen külön bemérésből kell megállapítani a Winkler-módszerrel.

A desztillációs módszer főleg a jodometriás brómmeghatározást zavaró különböző ionok (mangán, vas) esetében jó segítség a bromid meghatározásánál.

*Makroeljárás:* A vizsgálandó mintát az egyes esetekben szükséges előkészítés után (182. old.) a desztilláló készülék (8. ábra, 143. old.) lombikjába öblítjük, s annak térfogatát mintegy 60 ml-re egészítjük ki. Ezután az oldatot annyi sósavval elegyítjük, hogy sósavra kb. 0,01 n legyen, kevés durva horzsakőport szórunk az oldatba, s a készüléket összeszereljük. A csiszolatokat tömény foszforsavval kenjük meg. Szedőként becsiszolt dugós Erlenmeyer-lombikot használunk, melybe 0,3 g bórsavat és 2—3 ml vizet öntöttünk. A szedőlombikot az átdesztilláló BrCl tenziójának lecsökkentésére célszerűen még jeges vízzel telt kb. 200 ml-es főzőpohárba is állítjuk, s az egészet úgy szereljük össze, hogy a szedőedénykét a jeges hűtéssel együtt enyhén a hűtő csövéhez szoríthassuk. A desztillálás megkezdésekor először a levegőt hajtjuk ki a készülékből. Ha a készülékből már buborék nem távozik, és a folyadék kissé felemelkedik a kivezető csőben, a készülék csapos tölcsérkéjén keresztül a bromid mennyiségétől függően 1—3 ml klóros vizet juttatunk a forrásban levő elegyhez úgy, hogy levegő ne jusson a készülékbe. Eközben a gázlángot úgy szabályozzuk, hogy a folyadék tovább is buborékmentesen desztilláljon. Kb. 15—20 ml folyadék ledesztillálása után a műveletet megszakítjuk. Evégből a szedő óvatos lesüllyesztésével a desztillátumból a kivezető csövet kiemeljük, egyidejűleg a készülék csapjának megnyitásával a rendszerbe levegőt juttatunk. A hűtőcsövet 1—2 ml vízzel a szedőbe öblítjük, és azt dugójával gyorsan elzárjuk.

A továbbiakban a szedőlombikba átdesztillált BrCl- és $Cl_2$-tartalmú oldatban a bromidmeghatározásnál leírtak szerint (166. old.) mérjük a brómtartalmat. A desztilláló lombikban a minta jodidtartalmával ekvivalens jodát maradt vissza, melyet szintén jodometriásan mérünk.

Az itt említett bromid- és jodidmeghatározásoknak külön előnye, hogy ezek kivétel nélkül jodometriás módszerek. A jodometriás eljárások általában igen pontosak, és az érzékeny végpontjelzés folytán igen kis mennyiségeket is közvetlenül megtitrálhatunk 0,001, sőt 0,0005 n nátrium-tioszulfát mérőoldattal.

### *A bróm-cianos bromid- és jodidmeghatározás mikromódszerei*

#### Mikromennyiségű bromid meghatározása

A különleges feladatnak megfelelően a meghatározásra kerülő kb. 1—50 μg bromidiontartalmú oldat össztérfogata legfeljebb 10 ml lehet, de legmegfelelőbb a 3—5 ml. A méréseket célszerű kis becsiszolt dugós lombikokban végezni (lásd 10. ábra). A reagensek mennyisége is módosul az előzőkben leírtakhoz képest. Bórsavra nincs szükség, mivel a desztillált víz szén-dioxid-tartalma azt pótolja. A klóros víz mennyisége 2—10 csepp, az 5%-os kálium-cianidból ennek megfelelően 1—5 cseppet veszünk. A többi reagensek: 3 csepp 10%-os sósav, 1 csepp frissen készült 20%-os kálium-jodid-oldat és 1 csepp keményítő. A kivált jódot 0,001, illetve 0,0005 n nátrium-tioszulfát mérőoldattal mikrobürettából titráljuk. A mérőoldatot 0,01 n mérőoldatból naponként frissen készítjük hígítással, mégpedig célszerű úgy, hogy annak faktora 1,000 legyen. A végpont jobban észlelhető, ha az olvadó jég hőmérsékletén titrálunk, s összehasonlító oldatként frissen megtitrált oldatot használunk.

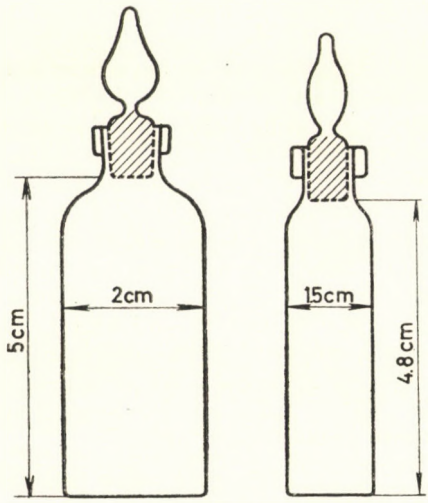
#### Mikromennyiségű bromid és jodid desztillációs elválasztása

A bróm és jód mikromennyiségeinek elválasztása desztillációval szintén megoldható. A mikroméretnek megfelelően a desztilláló készülék méretei is mások (9. ábra). Szedőedényként vagy kis becsiszolt dugós titrálólombikokat (10. ábra), vagy a célnak különösen megfelelő, középen kissé beszűkített falu (11. ábra) edénykéket használjuk. Ezeknek az edénykéknek a szűk csőszerű része olyan átmérőjű, hogy a desztilláló csöve éppen keresztülfér, de a hűtőcső mellé cseppentett egy-két csepp víz megtapad, és mintegy vízzárat képezve megakadályozza az átdesztilláló bróm-klór elillanását.

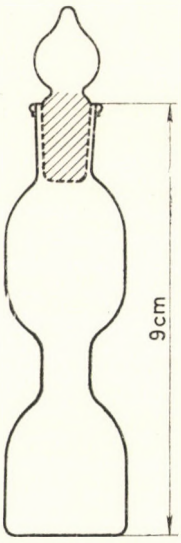
A mikromennyiségű bromid és jodid egymás melletti meghatározásához egyébként a desztillációt nem igénylő, és a *b)* pontban (166. old.) leírt megoldások is felhasználhatók.

A mikromódszer főleg a gyógyvizek bróm- és jódtartalmának méréséhez nyújt segítséget, mivel a vízmintát bepárologtatás nélkül közvetlenül tudjuk az analízishez felhasználni (lásd vízvizsgálat).

A mikromódszer használhatóságának másik jó példája a szennyezésvizsgálat. Példaként a nátrium-klorid, valamint a színjód brómtartalmának ellenőrzését írjuk le.




10. ábra. Lombikok mikrotitrálásokhoz




11. ábra. Szedőlombik illékony anyagok mikrodesztillálásához

*Nátrium-klorid bromidtartalmának meghatározása*

Kézimérlegen mért 1 g sót 100 ml-es csiszolt dugós Erlenmeyer-lombikban 10 ml vízben oldunk, és 3 csepp brómmentes, frissen telített klóros vízzel elegyítjük. Az összerázott folyadékhoz 2 csepp 5%-os kálium-cianid-oldatot cseppentünk, és jól összerázzuk. Rövid várakozás után az oldatot 5—6 csepp sósavval megsavanyítjuk, 1 csepp 20%-os kálium-jodid-oldattal elegyítjük, majd a kiválott jódot, keményítőt hasznáva jelzőként 10 perc múlva titráljuk (jéghűtés).

*Az elemi jód brómtartalmának meghatározása*

Különleges esetekben, ha az elemi jód brómtartalmát is pontosan meg kell határozni, úgy a Gyógyszerkönyvben előírt szennyezésvizsgálatán kívül (Ph. Hg. VI. II. 687. old. d.) desztillációs elválasztással egybekötött meghatározást is végzünk.

A vizsgálandó jódnak kb. 1 g-ját 0,05 g bromidmentes kálium-jodiddal eldörzsöljük, majd a keveréket a desztilláló készülékben 60 ml vízzel elegyítjük, és a jódot ledesztilláljuk. (Az elpárolgó vizet pó-

tolni kell.) A jód ledesztillálása után a visszamaradt jodidot salétromossavas forralással elbontva szintén ledesztilláljuk. (A salétromossavoldatot 0,1 n nátrium-nitrit és reagens sósav elegyítésével készítjük.) Ezt követően az oldat bromidtartalmát előzetes desztillációs elválasztás után határozzuk meg (167. old.).

## AZ ALKOHOLOS JÓDOLDATOK JÓD- ÉS JODIDTARTALMÁNAK MEGHATÁROZÁSA

Az elemi jódot tartalmazó és fertőtlenítésre, ecsetelésre használt oldatok legismertebbje a „jódtinktúra" néven ismert etanolos jódoldat. A készítmény a jódon kívül viszonylag nagy mennyiségű kálium-jodidot is tartalmaz etanol és víz elegyében oldva. A minősítésnél elsősorban a jódtartalom meghatározása lényeges. Huzamosabb ideig tárolt készítmények esetében azonban nem lehet figyelmen kívül hagyni az oldatban lejátszódó redoxifolyamatokat. Az etanolos oldatban ugyanis a jód egy része jodiddá redukálódik, s így a jódtartalma állandóan csökken, miközben az oldat savtartalma és jodidtartalma az etanol oxidációja (ecetsav) és a jód redukciója (jód-hidrogénsav) következtében állandóan növekszik. Az említett jódoldatok helyes elbírálásához tehát nem elegendő csupán a jódtartalmat megállapítani, hanem ellenőrizni kell a jodidion és a szabad sav mennyiségeit is. Ugyanilyen feladatot jelent a kálium-jodidos jódos kenőcsök minősítése is, melyeknek jódtartalma szintén csökken az elkészítés után.

E feladatok megoldásánál a szabad jódtartalom meghatározása a legegyszerűbb, hiszen tioszulfát mérőoldattal közvetlenül megtitrálható. A készítmény összes jodidtartalmát (az eredeti és a tioszulfátos mérés után a jódból keletkezett jodid) a képződött tetrationát miatt argentometriás titrálással nem lehet megállapítani. A tetrationát fölöslegben vett ezüstionnal ugyanis az alábbiak szerint reagál:

$$S_4O_6^{2-} + 2\,Ag^+ + 2\,H_2O = Ag_2S + S + 2\,SO_4^{2-} + 4\,H^+. \qquad (16)$$

Az összes jodid mennyiségét a Volhard-módszerrel csakis akkor mérhetjük meg, ha előzetesen a jódot tioszulfát helyett lúgos közegben hidrogén-peroxiddal redukáltuk:

$$I_2 + 2\,OH^- = IO^- + I^- + H_2O, \qquad (17)$$

$$IO^- + H_2O_2 = I^- + H_2O + O_2. \qquad (18)$$

A jodidot a legcélszerűbb alkalmas adszorpciós indikátor mellett semleges közegben közvetlenül megtitrálni, minthogy semleges és kellő mértékben meghígított oldatban az ezüst és a jodid közti reakciók sebessége nagyobb, mint az ezüst és tetrationát reakcióé. Az indikátor már az első csepp ezüstfeleslegtől jelzi a végpontot, így az ezüst a tetrationáttal már nem tud reakcióba lépni. Az adszorpciós indikátorok közül a p-etoxi-krizoidin felel meg e célnak, mivel a jodometriás jódmeghatározást követően szükséges semlegesítéshez mint sav-bázis-indikátor is alkalmas.

A vizsgálandó „jódtinktúra" minta kb. 50—75 mg jódnak és 100—150 mg jodidnak megfelelő mennyiségét 300—500 ml-es becsiszolt

dugós Erlenmeyer-lombikba mérjük be. Az oldat jódtartalmát 0,1 n nátrium-tioszulfát mérőoldattal, a szokás szerint keményítő indikátor mellett — megtitráljuk. A megtitrált oldat savtartalmát 1—2 csepp p-etoxi-krizoidin jelenlétében 0,1 n nátrium-hidroxid-oldattal mérjük meg (az indikátor a végpontban sárga). Ezután az oldatot mintegy 200—250 ml vízzel meghígítjuk, és még kb. 0,5 ml p-etoxi-krizoidin indikátorral elegyítjük.

Az így lesemlegesített oldat jodidtartalmát 0,1 n ezüst-nitrát mérőoldattal mérjük meg. Az indikátor a titrálás kezdetén kialakult csapadék felületén piros színnel adszorbeálódik, s az argentometriás titrálás végpontjában élénksárga színbe csap át.* A jodometriás titrálásból az összes elemi jód, a csapadékos és a jodometriás titrálás különbségből pedig a jodid mennyisége könnyen kiszámítható. (A jodidtartalom kiszámításához az elfogyott 0,1 n ezüst-nitrát mérőoldat ml-einek számából a 0,1 n nátrium-tioszulfát-oldat ml-einek számát le kell vonni.)

A jódos-jodidos kenőcsök vizsgálatát hasonlóképpen végezzük. A mintát a lombikban 30 ml kloroformban oldjuk, és már a jodometriás méréshez is kb. 30 ml vízzel elegyítjük.

## A KÜLÖNBÖZŐ HIPOHALOGENITEK, HALOGENITEK ÉS HALOGENÁTOK MEGHATÁROZÁSA

### HIPOKLORIT MEGHATÁROZÁSA KLORIT ÉS KLORÁT MELLETT

A fertőtlenítők közt használatos hipooldatok, főleg hipokloritoldatok ellenőrzésének egyik legáltalánosabb módja az ún. hatásképes klórtartalom meghatározása. Ez lényegében a sósav hatására fejlődő klór jodometriás mérését jelenti. Emellett egyes esetekben szükség lehet a hipolúgok pontosabb összetételének a megállapítására is. Ez lényegében a hipoklorit- ($ClO^-$), klorit- ($ClO_2^-$) és klorát- ($ClO_3^-$) ionok egymás melletti meghatározását jelenti. E feladatot részben az alkalmas $p_H$ megválasztásával, részben az említett ionok és a cianidion közti eltérő reakciók kihasználásával, jodometriás méréssel lehet megoldani.

A *klorátion* és jodidion közti reakció csak erősen savanyú közegben gyors. Gyengén savas közegben nem reagálnak egymással, s így a klorát jelenlétében a klorit és hipoklorit együttesen mérhető jodometriásan. A titrálás befejeztével az elegyben kálium-bromidot oldunk, majd megnövelve az oldat savkoncentrációját, már a klorát is reagál a jodiddal.

A *hipoklorit* és a *klorit* közül csak a hipoklorit képez a cianidionnal klór-ciánt, a klorit nem:

$$ClO^- + CN^- + H_2O = ClCN + 2\,OH^-. \qquad (19)$$

A cianiddal így a hipoklorit kikapcsolható a jodometriás mérésből, mivel a klór-cián az adott viszonyok közt a jodidionnal nem reagál.

(Érdemesnek tartjuk megemlíteni, hogy az ismertetett elv alapján nemcsak a klórmész részletes analízisét lehetett megoldani, hanem ugyancsak ezzel az eljárással végzett mérésekből tűnt ki, hogy a kálium-klorát—sósav reakció során nem tiszta klóros víz képződik, hanem a körülményektől függően változó mennyiségben $ClO_2$ is fejlődik.)

* A Gyógyszerkönyv a jodidtartalom argentometriás titrálásához metanilsárga indikátort használtat. (Ph. Hg. VI. III. 1316. old.)

*A lúgos hipokloritoldatok* klorittartalmának meghatározásához az oldatból — mely tetszőleges mennyiségben tartalmazhat kloridot, hipokloritot és klorátot — kb. 0,5—5 mg kloritionnak megfelelő mennyiséget 200 ml-es becsiszolt dugós titrálólombikba mérünk, és 70—100 ml-re hígítjuk. Az oldatot annak hipoklorittartalmától függően 2—5 ml 5%-os kálium-cianid-oldattal elegyítjük, s gondosan összerázzuk (összerázás után a dugó meglazításával gondoskodunk arról, hogy a csiszolatnál levő folyadék is elreagáljon). A cianiddal ily módon megkötve a minta hipoklorittartalmát, 0,5—1 g kálium-jodidot szórunk az oldatba, és annyi 25%-os foszforsavval savanyítjuk meg, hogy az oldat foszforsavra 1—1,5%-os legyen. Mintegy öt perc elteltével a kiválott jódot 0,01 n nátrium-tioszulfát mérőoldattal keményítő indikátor jelenlétében megtitráljuk.

1,00 ml 0,01 n nátrium-tioszulfát-oldat 0,1687 mg kloritot mér.

Amennyiben a minta kloráttartalmát is meg akarjuk mérni, úgy a megtitrált oldatot kb. 20 ml tömény sósavval megsavanyítjuk, esetleg 1 g kálium-bromidot is oldunk benne, s 5—10 percig állni hagyjuk. Az erősen savas közegben már a klorátion is oxidálja a jodidot, s a kiválott jód alapján a klorát mennyisége is meghatározható. Egyenértéksúly az ionsúly hatoda ($^1/_6\ ClO_3^- = 13{,}91$).

1,00 ml 0,01 n nátrium-tioszulfát-oldat 0,1391 mg klorátot ($ClO_3^-$) mér.

A hipoklorit és klorit együttes mennyiségét jodidionos redukcióval vagy foszforsavval gyengén savanyú kémhatásra beállított oldatban határozhatjuk meg. Így a felsorolt meghatározásokkal mindhárom komponens mennyiségét tudjuk mérni.

## HIPOKLORIT ÉS HIPOBROMIT MEGHATÁROZÁSA EGYMÁS MELLETT

A halogén-cianidoknak jodidionnal szemben mutatott eltérő viselkedése (165. old.) a hipoklorit és hipobromit egymás melletti meghatározását is lehetővé teszi. A hipohalogenitek pillanatszerűen reagálnak cianiddal halogén-cianid képződése közben. A lúgos közegben azonban a halogén-cianidok igen könnyen hidrolizálnak halogenidre és cianátra, s így a hipobromitból képződő bróm-cián egy része is az erősen lúgos oldatban könnyen elbomlana [(15) egyenlet]. A bróm-cián hidrolízisét azonban a $p_H$ csökkenésével lassítani lehet. Így megfelelő $p_H$-jú oldatban ($KH_2PO_4$-puffer) elérhető, hogy a cianid hatására a hipobromitból és hipokloritból a klór-cián és bróm-cián még gyorsan képződik, de ugyanakkor a képződött bróm-cián hidrolízise már nem következik be. A bróm-cián és a klór-cián közül csak a bróm-cián oxidálja savas közegben a jodidiont jóddá. Így a cianidos reakció után a megsavanyított oldatban már csak a hipobromit mennyiségével egyenértékben képződött bróm-ciánt, illetve jódot mérjük.

A hipobromit és hipoklorit egymás melletti meghatározásához kb. 0,5—15 mg várható hipobromittartalomnak megfelelő mennyiségű mintát használunk, mely kb. hasonló mennyiségű hipokloritot is tartalmazhat. 300 ml-es becsiszolt dugós Erlenmeyer-lombikban a minta lúgosságától függően 100—170 ml vizet, 15—25 ml 5%-os kálium-dihidrogén-foszfát-oldatot és 1 ml 5%-os kálium-cianid-oldatot öntünk. A mintát ehhez az elkészített elegyhez csurgatjuk, s a lombik tartalmával gyorsan többször jól összerázzuk (a dugót meglazítjuk, hogy a csiszolatnál levő folyadék is megújuljon), és rögtön 25—30%-os sósavval megsavanyítva, 1—2 g kálium-jodiddal elegyítjük. Kb. 20 perc múltán a kiválott jódot megtitráljuk, keményítőt használva jelzőként.

1,00 ml 0,1 n nátrium-tioszulfát-oldat 4,796 mg hipobromitot ($BrO^-$) jelez.

A hipoklorit és hipobromit együttes mennyiségét külön bemérésből közvetlen jodometriás méréssel állapítjuk meg.

*Megjegyzés:* Ismeretes, hogy a hipohalogenitoldatokban állás közben halogenátok is képződnek. A hipobromitoldat bromáttartalmát szintén külön meghatározhatjuk, ha a hipobromitoldatot cianiddal bróm-ciánná alakítjuk, majd ez esetben hagyjuk, hogy a lúgos oldatban a bróm-cián elhidrolizáljon bromidra és cianátra. Ezt követően már csak a bromát fog a jodiddal reakcióba lépni.

## HALOGÉNEK MEGHATÁROZÁSA SZERVES VEGYÜLETEKBEN

A szervesen kötött halogén kimutatására, meghatározására ugyanazok az analitikai módszerek állnak rendelkezésünkre, mint az anorganikus vegyületek vizsgálatára. A vizsgálatot azonban minden esetben megfelelő előkészítés előzi meg, mivel a szervesen kötött halogént előbb ki kell szakítani a szerves vegyületből. Az előkészítő eljárások természetesen az egyes vegyületek tulajdonságaihoz igazodnak. A szerves halogénvegyületekben ugyanis a halogének kötéserőssége is különböző lehet. A leglazább kötésnek egyik jellemző példája a jodoform, melyből a jód már salétromsavas közegben ezüst-nitrát-oldattal (visszafolyóhűtővel ellátott lombikban) enyhén melegítve rövid idő alatt kvantitatíve kihasítható ezüst-jodidként (Ph. Hg. V. II. 286. old. és [32, 33]).

### NEM ILLÉKONY SZERVES HALOGÉNVEGYÜLETEK ELBONTÁSA LÚGOS HIDROLÍZISSEL

Az esetek nagy részében a halogénkomponenst a nemionos szerves kötésből csak erélyesebb beavatkozással lehet izolálni. Így lesznek olyan vegyületek, melyek lúgos hidrolízissel bonthatók, de igen sok esetben csak az organikum teljes elpusztítása, mineralizálása után határozható meg a halogéntartalmuk. A lúgos hidrolízist több készítménynél — az anyag oldhatóságától függően — vizes nátrium-hidroxid-oldattal vagy propanolos, esetleg etilén-glikolos kálium-hidroxid-oldattal, visszafolyó hűtővel ellátott lombikban forralva aránylag rövid idő alatt elvégezhetjük. A hidrolízis után a megfelelő kémhatásra beállított oldatból bármelyik halogénmeghatározási módszerrel eredményhez juthatunk. Ilyen, aránylag egyszerű előkészítés után mérhető a klorfenan, a kloramfenikol klórtartalma vagy pl. a bróm-aceto-karbamid és bróm-valero-karbamid brómtartalma (Ph. Hg. VI. II. 529., 578. old.).

### ILLÉKONY SZERVES HALOGÉNVEGYÜLETEK ELBONTÁSA LÚGOS HIDROLÍZISSEL

Az illékony halogénvegyületek — mint etil-klorid, kloroform vagy a vízgőzzel illó klorál-hidrát — esetében a visszafolyó hűtővel ellátott edény már nem alkalmas az elszappanosításhoz. E vegyületeknél az elszappanosítást zárt rendszerben kell végrehajtani. A zárt rendszerben történő elszappanosításhoz az esetek zömében különösebb készülék sem szükséges. Már az is elegendő, ha a vizsgálandó anyag aliquot részét etanolos vagy propanolos kálium-hidroxid-oldattal, kémcsőből készített kis bombacsőben leforrasztva megfelelő ideig vízfürdő hőmérsékletén tartjuk (Ph. Hg. VI. I. 121. old. 6,1). Újabban szívesen használnak etilén-glikolos oldatokat. A kis bombacsövet ez esetben az etilén-glikol magasabb forrpontja miatt már 130°-os olajfürdőben lehet melegíteni, ami lényegesen lerövidíti a hidrolízis idejét (Ph. Hg. VI. II. 586. old. és [35]). A reakcióhoz szükséges idő ugyanis a vegyület stabilitásával együtt növekszik.

Az elszappanosításhoz a mintegy 25 ml űrtartalmú kémcsőbe 1 g szemecskés, halogénmentes kálium-hiroxidot teszünk, s a kémcsövet felülről számított $^1/_3$-ánál gázlángban megolvasztva megszűkítjük, majd kihúzzuk úgy, hogy a kémcső kihúzott részének átmérője mintegy 3 mm legyen. A kémcsövet kihúzott részénél elvágjuk úgy, hogy a kémcső kapilláris szára mintegy 2,5—3 cm hosszú maradjon. A levágott felső részről a kapillárist szintén eltávolítjuk, és kupakszerűen leforrasztjuk. Az így kapott kupakkal fedjük be az alsó kihúzott végű kémcsövet a vizsgálati minta bemérésekor.

A kihúzott végű kémcsőben levő szilárd kálium-hidroxidra 5—8 ml n-propanolt, illetve etilén-glikolt öntünk, s a kémcsövet kupakjával lefödve, analitikai pontossággal megmérjük.

1/100 ml-ekre beosztott pipetta végét lángban kihúzzuk úgy, hogy annak mintegy 2 cm hosszú kapilláris vége a megszűkített végű kémcsőbe könnyen betolható legyen. A számított mennyiségű vizsgálandó anyagot a pipettába felszívjuk, és azt vízszintes helyzetben tartjuk anélkül, hogy felső végét ujjunkkal befognánk, majd kapilláris végét a már megmért — kálium-hidroxidot és propanolt, illetve etilén-glikolt tartalmazó — kémcsőbe illesztjük, s ujjunkkal a pipetta végét befogjuk, mire az abban levő folyadékot annak saját gőze a kémcsőbe nyomja.

Szilárd anyagok vizsgálatánál úgy járunk el, hogy azokból előzetesen ismert töménységű, általában n-propanolos oldatot készítünk, s az oldat pontos mennyiségét (1,00—5,00 ml) pipettázzuk az előkészített, kálium-hidroxidot tartalmazó kémcsőbe.

A pipetta gyors eltávolítása után a kémcső kapilláris végét (üvegveszteség nélkül) leforrasztjuk, s annak súlyát a kupakkal együtt újból pontosan megállapítjuk. A két mérés közötti különbség a lemért anyag súlya. A leforrasztott kémcsövet addig rázogatjuk, míg a kálium-hidroxid fel nem oldódott, majd az egyes vegyületek stabilitásának megfelelően megszabott időre (etil-klorid esetében 1, kloroform, klorál-hidrát esetében 4, szén-tetraklorid esetében 8 órára) forrásban levő vízfürdőbe, illetve 130°-os olajfürdőbe merítjük. Etilén-glikolos oldatban a reakcióidők rövidebbek (Ph. Hg. VI. II. 586. old. m.).

A reakcióidő eltelte után a lehűtött kémcsövet reszelővel felnyitva, tartalmát kb. 50 ml vízzel 200 ml-es Erlenmeyer-lombikba mossuk, és az oldat halogenidtartalmát a megfelelő halogénmeghatározási eljárással meghatározzuk. Összes halogéntartalom méréskor a Volhard-féle meghatározáshoz a lúgos oldatot kb. 10 ml 2 m salétromsavval megsavanyítjuk. Az elegyhez 20,00 ml 0,1 n ezüst-nitrát-oldatot csurgatunk, s a csapadékos folyadékot, — 2 g kálium-nitrátot oldva fel benne, — 3 percig forraljuk. (Mikroméretben dolgozva kb. 20 ml vizet, 10 ml 2 m salétromsavat, 10,00 ml 0,01 n ezüst-nitrát-oldatot és 1 g kálium-nitrátot használunk.) A 15° alá hűtött folyadékot — jelzőül 0,5—1 ml vas (III)-nitrát-oldatot használva — 0,1 n, mikroméretben dolgozva, 0,01 n kálium-rodanid-oldattal titráljuk.

A lúgos elszappanosítás során végbemenő folyamatokkal kapcsolatosan egy érdekes esetre kívánjuk felhívni a figyelmet.

*A butil-klorál-hidrát* elszappanosításakor a három halogén nem egyidejűleg szakad ki a molekulából, hanem egy része mint diklór-allilén huzamosabb ideig ellenáll a lúgos bontásnak:

$$CH_3CHClCCl_2CHO.H_2O + 2\,KOH =$$
$$= \underset{\text{diklór-allilén}}{CH_3CCl = CHCl} + KOOCH + KCl + 2\,H_2O. \qquad (20)$$

A keletkező illékony diklór-allilén miatt, a vegyület klórtartalmának csupán egyharmadát kapjuk meg, ha az elszappanosítást visszafolyóhűtővel ellátott készülékben végezzük. Zárt rendszerben végezve az elszappanosítást, huzamosabb főzéssel a diklór-allilén is megbomlik, és klórtartalma mérhető.

Az előzőkben leírt elszappanosítással lehet a *klorál-hidrátot* is meghatározni. Mivel a vegyület vízgőzzel illékony, a mixtúra chloralo bromata klorál-hidrát-tartalma jól meghatározható előzetes desztillálás után.

A klorál-hidráthoz hasonlóan, szintén a vízgőzzel való illékonysága alapján lehet a *klór-butanolt* (triklór-izo-butanol, „Chloreton") is desztillációval elkülöníteni. A desztillációs elválasztásra főleg kúpok, esetleg kenőcsök klór-butanol-tartalmának meghatározásánál van szükség. (Néha még balzsamok, kátrányok is előfordulhatnak a kísérő anyagok mellett.) Az izolált klór-butanolt lúgos hidrolízissel bontjuk. Ilyenkor kloroform és klór-izo-vajsav közti termékeken át bomlik a vegyület.

A desztillációs elválasztáshoz kb. 0,03 g klór-butanolnak megfelelő mennyiségű mintát használunk fel. A desztillációs elegy nem lehet lúgos, mert lúgos oldatban már részleges bomlást szenved a vegyület. Olyan készítmények esetében, melyek lúgos kémhatású anyagokat is tartalmaznak (pl. magnézium-oxid), a desztillációs elegyet kevés bórsavval savanyítjuk meg. A desztillátumot kb. 5—10%-os n-propanolos vagy etilén-glikolos kálium-hidroxid-oldatban fogjuk fel. Néha előfordul, hogy a hűtő falán a klór-butanol kiválik. Ilyenkor a hűtést rövid időre leállítjuk, mire a forró gőz a klór-butanolt leoldja. Összesen mintegy 30—40 ml oldatot desztillálunk le. A kálium-hidroxidban elnyeletett desztillátumot visszafolyóhűtővel ellátott lombikban forraljuk. Etilén-glikolos oldatban 15 perces forralás után az oldat kitisztul, és az elegy kloridtartalmát előzetes salétromsavas savanyítás után a Volhard-módszerrel meg tudjuk határozni (Ph. Hg. VI. II. 583. old.). A propanolos oldatban hosszabb ideig kell az elegyet forralni. Olyan esetben, midőn a hidrolízis után nem kapunk színtelen oldatot, a legcélravezetőbb az elegyet alkáliömlesztéssel teljesen mineralizálni. A lúgos oldatot nagyobb nikkel tégelyben vízfürdőn bepárologtatjuk, majd szilárd kálium-hidroxiddal megömlesztjük (70. old.).

## SZERVES HALOGÉNVEGYÜLETEK RONCSOLÁSA ALKÁLIÖMLESZTÉSSEL

Számos esetben a vegyületek halogéntartalma csak a szerves anyag teljes elpusztítása után válik mérhetővé. A mineralizálás céljára igen alkalmas a szilárd kálium-hidroxidos megömlesztés, melynek részleteit már ismertettük (70. old.).

Gyakran adódik olyan eset is, midőn egyrészt a vegyület teljes mineralizálása szükséges, másrészt viszont a lúgos ömlesztés közben keletkező illékony halogénszármazékok képződése folytán veszteség állhat elő. Ilyenkor egyszerűbb megoldásként a mintát előzetesen kémcsőben leforrasztva lúggal hidrolizáljuk (a már ismertetettek szerint), majd az így kapott terméket vízfürdőn szárazra párologtatva lúgos ömlesztéssel mineralizáljuk. Nehezebben hasítható vegyületekről — mint a fenacetint esetleg szennyező klór-acetanilidről — a klórt csak erélyesebb beavatkozással lehet lehasítani. Először visszafolyóhűtővel ellátott lombikban amilalkoholos oldatban fémnátriummal kell reagáltatni. Ezután a szárazra párologtatott terméket még kálium-hidroxiddal is meg kell ömleszteni, hogy tökéletesen mineralizált anyaghoz jussunk (Ph. Hg. V. 424. old. és [42, 43]).

## SZERVES HALOGÉNVEGYÜLETEK RONCSOLÁSA ZÁRT RENDSZERBEN ROBBANTÁSSAL

Az erélyesebb roncsolást igénylő feladatokat legbiztonságosabban zárt térben való mineralizálással lehet megoldani. Erre a célra a szerves kénvegyületek robbantásos mineralizálásához használt bombát használhatjuk (72. old.). Az egyes meghatározásokhoz a szükséges mennyiségű mintának legfeljebb 1 g-os részleteit használjuk fel. Amennyiben 5—10 cg-os bemérés is elegendő, úgy egészen tiszta és halogénmentes szacharózzal szándékosan megnöveljük a szerves anyag mennyiségét.

A robbantó bomba platina tálkájában így előkészített mintát és a gyújtózsinórt is még pár csepp halogénmentes paraffinolajjal megnedvesítjük, s oxigénatmoszférában elrobbantjuk. Az égéstermékek megkötésére felfogófolyadékként ez esetben frissen desztillált kénessavoldatot öntünk előzetesen a bombába.

Olyan esetekben, midőn a vizsgálandó minta halogéntartalma igen kicsi, pl. a csukamájolaj jódtartalma, és emiatt esetleg 4—5 g vagy ennél nagyobb mennyiségeket kellene bemérnünk a robbantáshoz, szintén 1—1 g-os mintarészleteket mineralizálunk, majd a kénessavas oldatokat gyengén meglúgosítva (kb. $p_H = 8$) egyesítjük és bepárologtatjuk. A lúgos maradék halogenid- (jód-) tartalmát a már leírt módszerek valamelyikével meghatározzuk.

Mikromennyiségeket zárt rendszerben igen jól lehet mineralizálni a *Schöniger-féle eljárással* (részletes leírást lásd Ph. Hg. VI. I. 123. old. 6,3). A bemért mintát szükség esetén itt is tiszta szacharózzal egészítjük ki mintegy 0,1 g súlyra. A bombával és a Schöniger-palackkal végzett összehasonlító kísérletek teljesen azonos eredményeket szolgáltattak [41].

## IRODALOM

1. Geörch F.: Adatok a fluor analitikájához. Magy. Kém. Folyóirat **56,** 126 (1950). — 2. Laszlovszky J.: Kismennyiségű fluor meghatározása dinátriumdihidrogén-etilén-diamin-tetraacetáttal (komplexon III-mal). Magy. Kém. Folyóirat **60,** 209 (1954). — 3. Kőrös E.: Új eljárás a fluoridok térfogatos meghatározására. Acta Pharm. Hung. **27,** 10 (1957). — 4. Schulek, E.—Geörch, F.—Laszlovszky,

J.—Kőrös, E.: Beiträge zur Analytik des Fluors. Ann. Univ. Sci. Eötvös Sec. Chim. **2,** 547 (1960). — 5. Schulek E.—Pungor E.: A visszamérés elvén alapuló argentometriás eljárás a kloridok, bromidok és rodanidok mérésére adszorpciós indikátor alkalmazásával. Magy. Kém. Folyóirat **55,** 705 (1949). — 6. Schulek, E.—Pungor, E.: Argentometrische Bestimmung der Chloride Bromide und Rhodanide durch Zurücktitration unter Verwendung von Adsorptionsindikatoren. Anal. Chim. Acta **4,** 109 (1950). — 7. Schulek, E.—Pungor, E.—Kéthelyi, J.: Beiträge zur Halogenidbestimmung nach Volhard. Anal. Chim. Acta **8,** 229 (1953). — 8. Schulek E.: A chlorid-, bromid- és rhodanid-ion argentometriás meghatározása alkáli-, és földalkálicyanidokban. Magy. Kém. Folyóirat **29,** 7 (1923). — 9. Schulek E.: A jodid-ion meghatározása bromid-ion mellett. Magy. Kém. Folyóirat **29,** 55 (1923). — 10. Schulek, E.: Nachweis und Bestimmung der Chloride, Bromide und Rhodanide neben Cyaniden. Z. anal. Chem. **65,** 433 (1924/25). — 11. Schulek, E.: Über die Bestimmung des Jodid-Ions. Z. anal. Chem. **66,** 161 (1925). — 12. Schulek, E.: Über die Bestimmung der Hypojodite und Jodate der Hypobromite und Bromate, der Jodate und Bromate nebeneinander. Z. anal. Chem. **67,** 142 (1925/26). — 13 Schulek, E.: Nachweis und Bestimmung der Chloride und Bromide der Alkali und Erdalkalimetalle in Gegenwart von Cyaniden und Rhodaniden derselben Metalle. Z. anal. Chem. **112,** 415 (1938).—14. Schulek E.: Újabb adatok a jodid- és bromid-ion jodometriás mikromeghatározásához. Magy. Kémikusok Lapja **2,** 470 (1947). — 15. Schulek, E.: Neue Verfahren zur Jodometrischen Mikrobestimmung von Jodid- bzw. Bromidion. Anal. Chim. Acta **2,** 74 (1948). — 16. Schulek E.: A halogénmeghatározások néhány magyar vonatkozása. A gyógyszerész **2,** 337 (1947). — 17. Schulek E.—Laszlovszky J.—G. Molnár L.—Zapp E.: Brómtartalom meghatározása jodometriás eljárással. Hidrol. Közl. **29,** 334 (1949). — 18. Schulek, E.—Laszlovszky, J.—G. Molnár, L.—Zapp, E.: Neue Verfahren zur jodometrischen Bromidbestimmung über Bromcyan. Z. anal. Chem. **134,** 161 (1951/52). — 19. Schulek, E.—Laszlovszky, J.—G. Molnár, L.—Zapp, E.: Methoden der Halogenbestimmung. Ann. Univ. Sci. Eötvös Sec. Chim. **2,** 101 (1960). — 20. Schulek, E.—Ladányi, L.: Zur Bestimmung von Bromid über Bromcyan. Anal. Chim. Acta **27,** 40 (1962). — 21. Schulek E.—Burger K.: A jodid-ion jodatometriás mérése antipirin segítségével. Acta Pharm. Hung. **28,** 193 (1958). — 22. Schulek, E.—Burger, K.: Jodatometrisches Verfahren zur Bestimmung der Jodide unter Verwendung von Antipyrin als Jodabfangmittel. Pharm. Zentralhalle **98,** 242 (1959). — 23. Schulek, E.: Beiträge zur Bestimmung des Gesamtjodgehaltes der Jodtinktur. Arch. Pharm. **268/40,** 59 (1930). 24. Schulek, E.—Rózsa, P.—Szily, M.: Beiträge zur Bestimmung des freien Jods und des Jodid-Jods nebeneinander, insbesondere in der Jodtinktur und Jod-Jodkali-Salbe. Pharm. Zentralhalle **79,** 765 (1938). — 25. Rózsa P.: Adatok a szeszes jódoldat szabad jód- és jodidjód-tartalmának meghatározásához. Acta Pharm. Hung. **30,** 84 (1960). — 26. Schulek, E.—Endrői, P.: Verwertung der Halogencyanidbildung in der quantitativen Analyse III. Über die jodometrische Bestimmung der Hypobromite neben Hypochloriten. Anal. Chim. Acta **5,** 245 (1951). — 27. Schulek, E.—Endrői, P.: Verwertung der Halogencyanidbildung in der quantitativen Analysen IV. Über den Reaktionsmechanismus der Jodidoxydation mittels Hypohalogenite. Ein Beitrag zur jodometrischen Jodidbestimmung. Anal. Chim. Acta **5,** 252 (1951). — 28. Schulek, E.—Endrői, P.: Verwertung der Halogencyanidbildung in der quantitativen Analyse V. Jodometrisches Verfahren zur Bestimmung der Chlorite neben Hypochloriten und Chloraten. Anal. Chim. Acta **5,** 368 (1951). — 29. Schulek, E.—Endrői, P.—Maros, L.: Über die Bestimmung in Verschiedenen Oxydationszustand befindlicher Halogene. Ann. Univ. Sci. Eötvös Sec. Chim. **2,** 117 (1960). — 30. Schulek E.—Burger K.: Új eljárás lúgos hipobromitoldat bromáttartalmának meghatározására. Acta Pharm. Hung. **27,** 8 (1957). — 31. Schulek, E.—Barcza, L.: Verfahren zur Bestimmung geringer Mengen, das Jod in verschiedenen Oxydationszuständen enthaltender Jodverbindungen nebeneinander. Talanta, **8,** 281 (1961). — 32. Schulek E.—Vastagh G.: A jodoformos gaze-k jodoformtartalmáról. Magy. Gyógysz. Tud. Társ. Ért. (Acta Pharm. Hung.) **5,** 43 (1929). — 33. Schulek, E.—Vastagh, G.: Über den Jodoformgehalt von Jodoform-Gaze. Pharm. Zentralhalle **70,** 117 (1929). — 34. Vastagh, G.: Über die Bestimmung des Chloretons in Arzneipräparaten. Pharm. Zentralhalle **78,** 497, (1937). — 35. Végh A.—Novotny Á.—Szász Gy.: Adatok a kloroform meghatározásához. Acta Pharm.

Hung. **35**, 9 (1965). — 36. SCHULEK E.—STASIAK A.: Pajzsmirigy-készítmények jódtartalmának meghatározása. Magy. Gyógysz. Tud. Társ. Ért. (Acta Pharm. Hung.) **4**, 255 (1928). — 37. SCHULEK E.—STASIAK A.: A jód meghatározása pajzsmirigykészítményekben. Magy. Gyógysz. Tud. Társ. Ért. (Acta Pharm. Hung.) **4**, 183 (1928). — 38. SCHULEK, E.—STASIAK, A.: Bestimmung des Jods in Schilddrüsen-Präparaten. Pharm. Zentralhalle **69**, 113 (1928). — 39. SCHULEK, E.—STASIAK, A.: Zur Bestimmung des Jodgehaltes der Schilddrüsenpräparate. Pharm. Zentralhalle **69**, 513 (1928). — 40. SCHULEK E.—BURGER K.: Az 5-klór-7-jód-8-hidroxikinolin (Enteroseptol, Vioform) analitikai ellenőrzéséről. Acta Pharm. Hung. **30**, 97 (1960). — 41. SCHULEK E.—REMPORT-HORVÁTH Zs.: Die Bestimmung von Halogenen in organischen Stoffen. Ann. Univ. Sci. Eötvös Sec. Chim. **2**, 123 (1960). — 42. VASTAGH G.—VARGA E.: Klór meghatározása klórtartalmú rovarirtószerekben. Magy. Kémikusok Lapja **3**, 89 (1948). — 43. ZÖLLNER GY.-NÉ: Acetklóranilid meghatározása fenacetinben. Acta Pharm. Hung. **24A**, 10 (1953). — 44. STASIAK A.: Különböző pajzsmirigykészítmények jódtartalmáról és biológiai hatékonyságáról. Magy. Gyógysz. Tud. Társ. Ért. (Acta Pharm. Hung.) **4**, 385 (1928).

# GYÓGYVIZEK NÉHÁNY HATÓANYAGÁNAK MEGHATÁROZÁSA

A természetes vizek, köztük a gyógyvizek, termálvizek vizsgálatára nemcsak alapelveiben, de módszereiben is nagyrészt azok az eljárások célravezetők, melyek WINKLER LAJOSTÓL származnak. (WINKLER, L.: Ausgewählte Untersuchungsverfahren für das chemische Laboratorium. Stuttgart 1931, Neue Folge 1936.) Az idők folyamán az analitikai módszerek fejlődése, valamint a vizek egyes komponensei iránt megnövekedett érdeklődés a vízvizsgálati módszerekben is kisebb változásokat eredményezett. Ezek közül néhány eljárást az alábbiakban ismertetünk.

## VIZEK KALCIUM- ÉS MAGNÉZIUMTARTALMÁNAK MEGHATÁROZÁSA KELATOMETRIÁS TITRÁLÁSSAL

A vizek egyik jellemzője azok keménysége, vagyis a bennük oldott kalcium- és magnéziumsók mennyisége. Ennek pontos meghatározása csakis a két ion mennyiségének gravimetriás mérése útján volt lehetséges. Tekintettel arra, hogy a keménység gyors meghatározása szinte mindennapos feladat, már elég régen kialakultak különböző jól ismert gyors titrimetriás módszerek (Wartha—Pfeifer-, kálium-palmitátos, -oleátos stb. titrálások). A kalcium és magnézium kelatometriás titrálásával ezt a feladatot is egyszerűbben lehet megoldani anélkül, hogy ez a meghatározás pontosságát veszélyeztetné.

A kalcium- és magnéziumtartalom meghatározásához szükséges vízmintát aránylag egyszerűen vehetjük. E célra megfelel egy nagyobb folyadéküveg, melyet a vizsgálandó vízzel többször átöblítünk, s a vízforrás körülményeitől függően folyamatos átáramoltatás közben az üveget megtöltjük.

A meghatározáshoz az esetek legnagyobb részében minden külön előkészítés nélkül a szükséges mennyiségű vizet kb. 200 ml-es Erlenmeyer-lombikba pipettázzuk. (A szokásos keménységű vizeknél 100 ml vízminta elegendő.) A kimért vízmintát 2 ml 10%-os nátrium-hidroxid-oldattal meglúgosítjuk, 0,1—0,2 g murexid indikátort használva jelzőként, a *kalciumtartalmat* 0,1 m EDTE mérőoldattal megtitráljuk. Színátcsapás pirosból ibolyába. Amennyiben a víz magas karbonáttartalma miatt a lúgosításkor csapadék válna ki, úgy az ilyen vízmintát a lúgosítás előtt sósavval megsavanyítjuk, és a szén-dioxidot kiforraljuk. Ezután a lehűtött oldatot — kis lakmuszpapír szeletkét használva jelzőként — nátrium-hidroxid-oldattal semlegesítjük, illetve lúgosítjuk az előírt mértékben. A *magnéziumtartalom* meghatározásához a kalciumra már megtitrált oldatot 3 ml 20%-os sósavval megsavanyítjuk, s felmelegítjük. Ilyenkor a murexid elbomlik. A lehűtött oldathoz 6 ml 25%-os ammóniát öntünk, s 0,1—0,3 g eriokromfekete-T indikátor mellett a magnézium mennyiségét is 0,1 m EDTE mérőoldattal meghatározzuk. Színváltozás ibolyáspirosból állandó kékre.

Amennyiben csak az összes keménységet akarjuk megállapítani, úgy elegendő a vízmintát ammóniás ammónium-kloridos oldattal meglúgosított közegben (kb. $p_H = 10—11$) eriokromfekete-T mellett megtitrálni.

## ÁSVÁNYVIZEK BÓR- ÉS FLUORTARTALMÁNAK MEGHATÁROZÁSA

Az ásványvizek bór- és fluortartalmának meghatározása szorosan kapcsolódik egymáshoz. Az esetek legnagyobb részében mind a borátot, mind a fluoridot előzetes desztillációval lehet a vízmintából izolálni. A borátot, illetve bórsavat metilészternek, a fluoridot pedig hidrogén-hexafluoro-szilikátként ($H_2SiF_6$) tudjuk ledesztillálni.

A desztillációs elválasztás egyes elvi részleteit a bórsavmeghatározással foglalkozó fejezet ismerteti (145. old.). A vizek boráttartalmát szintén mint bórsav-metilésztert, tömény cink-klorid-oldatról desztilláljuk le, mert a cink-klorid egyrészt vízelvonó, másrészt a vizes oldat forrási hőmérsékletét is kb. 170—180°-ig tudja megemelni. A bórsav-metilésztert 110° hőmérsékletig, a bórsavmentessé vált oldatból pedig a hidrogén-fluoro-szilikátot 150—170° hőmérsékleten áramló vízgőzzel lehet ledesztillálni. A hidrogén-fluoro-szilikátként való fluoriddesztillációhoz bizonyos kovasavmennyiség is szükséges. A vizek szilikáttartalma azonban meglehetősen változatos, és a kolloid metakovasav zavarja a fluordesztillációt. Ezért a bórsavmeghatározást megelőzően a vízmintából a szilikátot cink-szilikátként eltávolítjuk, majd a fluordesztillációhoz meghatározott mennyiségű teljesen tiszta kovasavat (tridimitet) juttatunk a rendszerbe. Az elválasztott bórsav, illetőleg fluorid meghatározásához a már ismertetett eljárásokat használjuk fel (145. és 160. old.).

Minthogy a fluorid — különösen viszonylag nagyobb mennyiségben — zavarja a bórsav desztillációs meghatározását, gondos vizsgálatoknál két külön meghatározást végzünk.

A meghatározáshoz a vízmintát a kalcium-, magnéziummérésnél leírtak szerint vesszük. Amennyiben üledékes vizeket vizsgálunk, vagy a vízmintából állás közben csapadék válik ki, úgy célszerű a víz tisztáját és az üledéket külön vizsgálni.

## A BÓRSAV ELVÁLASZTÁSA ÉS MEGHATÁROZÁSA

Tájékozódó elővizsgálatként 20 ml vízmintát α-naftoftalein, indikátor mellett semlegesítünk (a végpont előtt jól kiforralva!), 2 g mannitot szórunk bele, és 0,01 n nátronlúggal megtitráljuk. E mérés eredménye alapján — aszerint, hogy 0,1 n vagy pedig a 0,01 n méretben kívánunk dolgozni — platina tálban megfelelő mennyiségű vízmintát szárazra pároltatunk. A maradékot kevés vízben felvesszük, majd 20%-os sósavval metilvörös mellett éppen savanyú kémhatásra állítjuk be, és a bórsavmeghatározásnál leírt desztilláló készülék lombikjába öblítjük (össztérfogat kb. 20 ml). A savanyú kémhatású oldatban 0,10 g alumínium-kloridot és 0,10 g nátrium-kloridot oldunk, hogy a fluorid zavaró hatását ezzel kikapcsoljuk. Ezután a bórsavmeghatározásnál leírt módon a bórsavat metilészterként ledesztilláljuk, s meghatározzuk (145. old.).

## A FLUORID ELVÁLASZTÁSA ÉS MEGHATÁROZÁSA

A fluorid meghatározásához hasonló módon készítjük elő a vízmintát, miként a bórsavmeghatározásnál történik. A lúgosan bepárologtatott vízminta szárazmaradékát vízzel kioldjuk, majd az oldatot kisebb (50 ml-es) platina tálban, mintegy 10 ml térfogatra bepárologtatjuk. Az oldathoz 0,5 ml 60 súlyszázalékos cink-klorid-oldatot és annyi n nátronlúgot csepegtetünk, hogy az oldat fenolftaleintől élénkpiros legyen. Az elegyhez ezután elszíntelenedésig szén-dioxid-gázt vezetünk, és vízfürdőn szárazra pároltatjuk. A szárazmaradékot kevés vízben oldjuk, s kis papirosszűrőn a bórsavdesztillációhoz használt desztilláló készülék lombikjába szűrjük.

Utóbbi műveletekre a minta szilikáttartalmának, illetőleg a szilikát eltávolításához használt cink-klorid fölöslegének eltávolítása végett volt szükség. A desztilláló lombikba szűrt oldatot metilvörös jelenlétében 20%-os sósavval megsavanyítjuk, s 10 ml 60%-os cink-kloriddal elegyítjük. Ezután, miként a bórsavmeghatározásnál már leírtuk, a bórsavat metilészterként desztilláljuk le. (Megemlítjük, hogy amennyiben nagyobb bórsavmennyiség meghatározásáról van szó, úgy az itt leírt előkészítés és bórsavdesztillációt követő titrálás alapján kapott bórsavmennyiségek aránylag elég jól megegyeznek az előző pontban leírt módon végzett bórsavmeghatározás eredményeivel.

A bórsav eltávolítása után a maradékot addig desztilláljuk, míg a készülékben elhelyezett Anschütz-hőmérő 125°-ot mutat. A forralást megszakítjuk, s az oldatba 0,2—0,3 g finom porrá őrölt tiszta kvarcitot vagy tridimitet szórunk. A készüléket újra összeállítjuk, s a csapos

tölcsér oldalsó bevezető csövén, külön lombikban fejlesztett forró vízgőzt áramoltatunk a készülékbe. Az áramló vízgőzzel a 150°-os oldatból 100 ml folyadékot desztillálunk le. (A lombikot vagy nyílt lánggal vagy megfelelő formájú elektromos fűtőtömbbel melegítjük.) Nagyobb fluoridmennyiségeknél szükség esetén 200—250 ml vizes oldatot desztillálunk át.

A hidrogén-hexafluoro-szilikátot tartalmazó desztillátumot az analízis további részében n nátrium-hidroxiddal meglúgosítva 50 ml-es platina tálban (szükség esetén kisebb részletekben) 10 ml-re bepárologtatjuk, s a meghatározás bevezető részében leírt módon — 0,5 ml 60%-os cink-klorid-oldattal erősen lúgos közegben (fenolftalein) bepárologtatva — a szilikátot, valamint a cink-klorid fölöslegét eltávolítjuk. A szárazmaradékot desztillált vízzel felvéve, papírszűrőn a várható fluormennyiségtől függően megfelelő nagyságú (100, 50 ml-es) főzőpohárba szűrjük, s metilvörös mellett sósavval semlegesítjük.

A továbbiakban az oldat fluoridtartalmát a fluoridmeghatározási eljárásoknál leírtak szerint határozzuk meg (160. old.). Amennyiben a fluoridot PbClF csapadékjaként választjuk le, úgy a desztillációt követő szilikátmentesítésnél, illetve az azt követő semlegesítésnél keletkező NaCl mennyiségét a leválasztáshoz előírt NaCl mennyiségből levonjuk.

## ÁSVÁNYVIZEK BRÓM- ÉS JÓDTARTALMÁNAK MEGHATÁROZÁSA

Az ásványvizek jódtartalma gyógyászati szempontból mindig igen fontos szerepet játszott. WINKLER sokszorozó jodidmeghatározási eljárása ma is az egyetlen megbízható módszer a jodid mennyiségének mérésére. A tapasztalatok szerint a legtöbb ásványvízben — hacsak nem kifejezetten ún. jódos vizekről van szó — a jodid mennyiségéhez képest általában ötszörös mennyiségű bromiddal és tíz-, sőt többszörös mennyiségű kloriddal találkozunk. Az újabb igényeknek megfelelően szükség lehet a vizek jodidtartalma mellett azok bromidtartalmát is pontosan ismerni. Bár WINKLER igen nagy pontossággal permanganátos desztillációval a bromid és jodid elválasztását — elemi bróm és jodátion formájában — megoldotta, a legtöbb vízanalízisben a brómtartalomra vonatkozó adatok meglehetősen bizonytalanok.

A halogénmeghatározással foglalkozó fejezetben ismertetett halogén-cianidos analitikai módszerek — miként arra ott már utaltunk is — alkalmasnak bizonyultak a gyógyvizek bromid- és jodidtartalmának meghatározására, függetlenül azok kloridtartalmától. A mintavétel különösebb eszközöket nem igényel. Ugyanúgy, mint a kalcium és magnézium meghatározásánál is leírtuk, elegendő, ha a vízzel az edényt többszöri átöblítés után (ha lehet átáramoltatva) töltjük meg.

Tekintettel arra, hogy a bromid és jodid desztillációs elválasztását az esetek nagy részében mikroméretben is kielégítő pontossággal el tudjuk végezni, a vízmintából közvetlen bemérés alapján meg lehet határozni

azok bromid-, ill. jodidtartalmát. Amennyiben a vizsgálandó vízminta egyéb komponensei — pl. túl magas sókoncentráció, organikus anyagok — a mérést megnehezítik vagy bizonytalanná teszik, úgy az alábbi előkészítés is szükséges.

A meghatározáshoz annyi vízmintát mérünk be, mely a makroeljárás esetében 0,2—3 mg, illetve mikroeljárás alkalmazása esetén 20—40 μg brómnak felel meg. A vizet néhány szem analitikai tisztaságú szilárd nátrium-hidroxiddal meglúgosítva, üvegcsészében 30—40 ml-re bepárologtatjuk. A kivált kalcium- és magnéziumsókat analitikai szűrőpapíron leszűrjük, a bepárlóedényt és a csapadékot kevés desztillált vízzel kimossuk. A mosóvízzel egyesített szűredéket metilvörös mellett 10%-os kénsavval éppen megsavanyítjuk, és a makroeljárás esetén a desztilláló készülék lombikjába öblítjük.

A mikroeljárásnál, tekintettel az igen kis mennyiségű halogénre, további tisztítást végzünk. A kénsavval átsavanyított és kiforralt szűredéket visszalúgosítva, platina tálba bepárologtatjuk, míg a kivált só kása állományú lesz. Ebből a sótömegből az alkáli-jodidokat és -bromidokat lúgról ledesztillált 96%-os etanollal kis részletekben kivonjuk. Az etanolos kivonatokat 5 cm ∅-jű papírszűrőn kisebb platina tálba szűrjük, a szűrőt és edényt etanollal öblítjük. Az etanolos oldatot 0,04—0,05 g KOH-dal szárazra párologtatjuk, majd ha szükséges, a szerves anyagokat (pl. iszapos víznél) 130°-on történt előzetes szárítás után legfeljebb a vörös izzás hőmérsékletén elszenesítjük. A kihűlt maradékot összesen 10 ml vízzel mossuk a desztilláló készülékbe. A továbbiakban a bromid makro-, illetőleg mikrodesztillációs elválasztásánál és meghatározásánál leírtak szerint járunk el (167. old.).

A bromid- és jodidion mennyiségének meghatározására leírt egyéb módszerek (166. old.) szintén felhasználhatók a vízanalízisben, különösen ha a vízmintából előkészítés nélkül közvetlen beméréssel lehet a meghatározást elvégezni.

## AZ OXIDÁLHATÓ KÉN MENNYISÉGÉNEK MEGHATÁROZÁSA

Az oxidálható kén részben mint kén-hidrogén, részben mint karbonil-szulfid van jelen a többnyire tekintélyes mennyiségű szén-dioxidot is tartalmazó ásványvizekben, termálvizekben. A mintavétel a termálvizeknek sokszor meglehetősen magas hőmérséklete (40—80°) miatt elég körülményes. A vízben oldott gázok rendszerint élénk buborékképződés közben távoznak, s így a víz összetétele éppen a keresett alkotórész tekintetében állandóan változik. A kivezető csappal ellátott termálforrásoknál gyakori jelenség, hogy a forrásfőben összegyűlt gázok a vízkiáramlását csökkentik. Néha másodpercekig szünetel a vízáramlás, és a csapon csak gáz távozik. A termálvizek kén-hidrogén-tartalmát, mely valószínűleg a karbonil-szulfid hidrolízise során képződik:

$$COS + H_2O = H_2S + CO_2, \qquad (1)$$

csakis a nyugalmi állapotban levő, gázbuborékmentes és változatlan hőmérsékletű vízmintából tudjuk reprodukálható módon meghatározni. Ezért a mintavételhez külön vízgyűjtőedény szükséges.

A vízgyűjtőedény egy 5 literes folyadéküveg, melybe egyik oldalán egész hosszában ék alakú bemetszéssel ellátott kétfuratú dugót illesztünk. A két furaton át egy-egy derékszögben meghajlított, 6—8, valamint 4—5 mm belső átmérőjű üvegcsövet helyezünk. Mintavételnél először a vékonyabb csövet mindössze a dugó alatt 4—5 cm távolságig nyomjuk az üvegbe, a vastagabb üvegcsövet pedig az üveg aljáig nyomjuk le, s egy gumicső segítségével ezt a vízforrással kötjük össze. Szabadon feltörő forrásoknál a legmegfelelőbb egy hegyesszögben meghajlított, 10—12 mm belső átmérőjű, kb. 1—1,5 m hosszú üvegcsövet a forrásfejbe süllyeszteni. E meghajlított üvegcső rövidebbik (kb. 10—15 cm-es) szárához csatlakoztatjuk gumicsővel a vízgyűjtőedény vastagabbik csövét. Olyan forrásoknál, ahol a forrásfejre szerelt elvezető cső nem merül elég mélyen a forrásfejbe, a vízgyűjtőedényünk gumicsövét legegyszerűbb valamelyik nagyobb keresztmetszetű elosztó cső egyik leágazásába becsatlakoztatni. (Az ivókutak kivezető csapjáról, mint már említettük, nem lehet reprodukálható mintát venni.) Az így összeállított üvegbe a kétfuratú dugót csak lazán dugjuk be, s így a forrásból kifolyó víz nemcsak az üvegcsövön, hanem a dugó mellett is kifolyik az üvegből, s a felszabaduló gázok el tudnak távozni. A forrásvízzel többször kiöblített edényen addig vezetünk át vizet, míg az 4—5-ször kicserélődik. (Ezt a legegyszerűbb az edény egyszeri megtöltéséhez szükséges idő alapján megállapítani.) Ezután a vékonyabbik csövet az üveg aljáig nyomjuk le, míg a bevezető vastagabb csövet olyan magasra húzzuk, hogy a beáramló vízből felszabaduló gázbuborékok ne tudjanak az edény aljáig hatolni. A vízgyűjtőedénybe beáramló víz sebességét a gumicsőre szerelt Hoffmann-szorítóval szabályozhatjuk. Ezzel a megoldással elérhető, hogy folyamatos áramlás közben az edény aljáról reprodukálhatóan közel állandó összetételű vízmintát tudunk kivenni a helyszínen.

A vízmintát a 12. ábrán látható csappal ellátott csiszolt dugós 1 literes gömblombikba vesszük. A lombikot a mintavételhez még a laboratóriumban készítjük elő. A várható kén-hidrogén-tartalomnak megfelelően 10,00—20,00 ml 0,01 n kálium-dijodát mérőoldatot mérünk a lombikba, s kevés reagens nátronlúggal meglúgosítjuk. Az oldatban 0,5 g kálium-jodidot oldunk, és 5—6 csepp keményítőoldatot is elegyítünk hozzá. A lombikot csapos dugójával elzárjuk, majd légszivattyúval és enyhe melegítéssel evakuáljuk. Az így előkészített és lehűlt lombik súlyát táramérlegen pontosan megmérjük, majd a mintavétel helyszínére visszük. Az előzőkben leírt vízgyűjtőedény



12. ábra. Mintavevő lombik „kénes" gyógyvizek vizsgálatához

vékonyabbik csövét gumicsővel a mintavevő lombik csapjához csatlakoztatjuk, majd mintegy 3—400 ml-nyi vízmintát buborékmentesen a lombikba szívatunk. A lombikba juttatott víz mennyiségének megállapításához a lehűlt és kívülről gondosan megtörölt lombik súlyát ismét megmérjük. Ezután a lombikba 10 ml 20%-os sósavat szívatunk (levegőmentesen).

A lombikban kiválott jód a kén-hidrogént elemi kénig oxidálja:

$$I_2 + H_2S = S + 2\,I^- + 2\,H^+. \qquad (2)$$

Az elegyet jól összerázzuk, és a jód fölöslegét 0,01 n nátrium-tioszulfát mérőoldattal visszamérjük.

A titrálás végpontjának észlelését a kiváló kolloid kén megnehezíti. Ezért a végpont felé a titrálandó oldatot két egyforma térfogatú és színű lombikban egyenlő térfogatra osztva, a két oldatot váltakozva cseppenként addig titráljuk, míg a két folyadék színe már eltérést nem mutat.

Eljárhatunk úgy is, hogy a lombikba kálium-dijodát mérőoldat helyett 0,01 n kálium-bromát mérőoldatot mérünk, s az éppen meglúgosított oldatban 0,5 g kálium-bromidot oldunk. A továbbiakban a már leírt módon veszünk mintát az evakuált lombikba (kb. negyedannyit, mint a jodometriás méréshez). A meghatározás további folyamán először 10 ml 20%-os sósavat szívatunk a lombikba, s a képződött brómmal jól összerázzuk (az oldat nem maradhat opálos). Ezután frissen készült tömény kálium-jodid-oldatot szívatunk be a lombikba, gondos elegyítés után a kiválott jódot a már ismertetettek szerint mérjük.

A jodometriás módszernél az egyenértéksúly = m/2, a brómos oxidációval pedig a

$$4\,Br_2 + H_2S + 4\,H_2O = SO_4^{2-} + 8\,Br^- + 10\,H^+$$

egyenlet értelmében m/8.

A szulfidkén mennyiségét mg-szulfidion/kg vízben adjuk meg.

## GYÓGYVIZEK ÖSSZES SZÉN-DIOXID-TARTALMÁNAK GYORS MEGHATÁROZÁSA

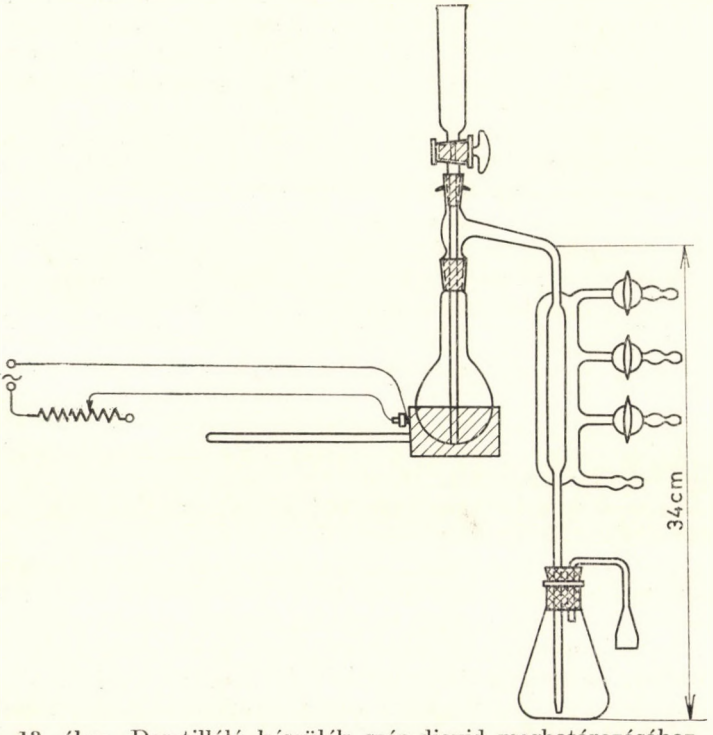
A különböző vizek kötött és szabad szén-dioxid-tartalmának meghatározásával a vízvizsgálati szakkönyvek igen részletesen foglalkoznak. Ezekre e könyvben nem kívánunk kitérni. Az alábbiakban részletesen ismertetésre kerülő egyszerű desztillációs eljárással a vizek összes szén-dioxid-tartalmát viszonylag kis mennyiségű vízmintából gyorsan és pontosan lehet meghatározni.

E meghatározás során a vízmintából savval felszabadított összes szén-dioxidot — sok más eljáráshoz hasonlóan — szintén ismert fölöslegű és titerű bárium-hidroxidban nyeletjük el, és a szén-dioxid mennyiségét a bárium-hidroxid fölöslegének alkalimetriás visszamérésével állapítjuk meg. A meghatározás újszerűségét a szén-dioxid buborékmentes desztillálása

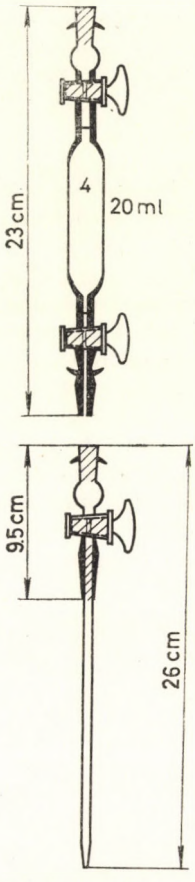
és megkötése jelenti. Az eljárás megbízhatósága és gyorsasága is ezen alapszik. Ezenkívül, mivel az elnyelő folyadékként használt bárium-hidroxidot pentán zárófolyadék-réteg és bárium-hidroxiddal átitatott vattaszűrő védi a levegő szénsavtartalmától, a külső szennyeződés teljesen kizárt.

A szénsavas gyógyvizekből a mintát hasonló módon vesszük, mint azt a vizek oxidálható kéntartalmának ($H_2S$, COS) meghatározásánál le is írtuk. A 183. oldalon leírtak szerint tehát ehhez a vizsgálathoz is kb. 5 l-es üveget kell először a helyszínen a gyógyvízzel többször átáramoltatni, hogy az üvegben levő, már gázbuborékmentes vízből reprodukálható mintákat tudjunk venni. (Az összes szén-dioxid-tartalom és az oxidálható kéntartalom meghatározásához tehát akár egymás után is tudunk mintát venni a helyszínen a már említett 5 literes palackon átáramló vízből.)

A szén-dioxid meghatározásához majd a 13. ábrán látható desztilláló készüléket használjuk, azzal a különbséggel, hogy annak normál csiszolatos, hosszú szárú csapos tölcsére helyett a 14. ábrán látható kétrészes, egymáshoz normál csiszolattal csatlakozó csapos mintavevő pipettát helyezzük a készülékbe. Ennek alsó hosszúszárú része




13. ábra. Desztilláló készülék szén-dioxid meghatározásához




14. ábra. Mintavevő pipetta gyógyvizek szén-dioxid-tartalmának meghatározásához

tulajdonképpen a csapos tölcsérnek megfelelő szárrész, amely normál csiszolattal csatlakozik a desztilláló készülék feltétjébe, és a különböző térfogatú desztilláló lombikoknak majdnem az aljáig ér. E szárnak csap fölötti részébe csiszolat segítségével alul és felül csappal elzárható vízmintavevő kalibrált „pipetták" helyezhetők. E kétjelű pipetták 5—10—20 ml térfogatúak.

A helyszíni mintavételhez kellő számú, a víz várható szénsavtartalmának megfelelő térfogatú vízmintavevő pipettát viszünk magunkkal. Amikor a nagy mintavevő edényből a kén-hidrogén-tartalom meghatározásánál leírtak szerint eljárva azonos összetételű vízminta vehető ki, az 5 l-es mintavevő edény vékonyabbik csövén levő gumicsövet a 14. ábrán látható mintavevő pipetta csiszolatára húzzuk, mindkét csapját megnyitjuk, vízzel többször átáramoltatjuk, majd csaptól csapig a pipettát buborékmentesen megtöltjük. A mintavevő pipettákba zárt folyadékminta veszteség és változás nélkül hosszabb távolságra is szállítható.

A meghatározáshoz először a készülék csappal ellátott csiszolatos tölcsérszárába kiforralt és lehűtött desztillált vizet szívunk fel buborékmentesen. A készülék 100 ml-es desztilláló lombikjába 30—40 ml kiforralt desztillált vizet, kevés finomra granulált horzsakövet, 1 ml 10%-os kénsavat és oxidálható kénvegyületeket tartalmazó gyógyvizek esetében 3 ml 0,1 n kálium-permanganát oldatot öntünk. (Utóbbi a kénvegyületeket kénsavvá oxidálja, s így ezek nem desztillálnak át a szén-dioxiddal együtt.) A készüléket összeszereljük, a csiszolatokat kiforralt desztillált vízzel tömítjük, és a lombik alatt az elektromos fűtést megindítjuk. E fűtőtestnél tolóellenállással az áramerősséget változtatjuk, s így a felmelegedés, illetőleg a lehűlés gyors. A hűtés nélkül élénken forralt kénsavas kálium-permanganát-oldatból 1—2 perc alatt a levegő eltávozik, s mikor már a forró gőz a hűtőcső szárán élénken távozik, a hűtőköpeny alsó csapos kivezetőcsövét megnyitjuk, s a felsőket elzárjuk, mire a beáramló víz a hűtőköpeny alsó harmadát megtölti, s a hűtőcsőben a vízgőz kondenzál.

Eközben a szén-dioxid megkötésére szolgáló elnyelő folyadékot is előkészítjük. 100 ml-es becsiszolt dugós titrálólombikon az 50 ml térfogatnak megfelelő szintet kívül megjelöljük, és a lombikba 5 ml pentánt öntünk. Ezután automatabürettából 15,00 ml 0,05 n bárium-hidroxid-oldatot csurgatunk a ferdén tartott lombikba a pentánréteg alá. (A bárium-hidroxid mérőoldatot a szokásos típusú automatabürettában szintén pentán-folyadékréteg alatt tartjuk, és a büretten levő levegőző csőre, valamint a gumilabda és a csatlakozó cső közé nátronmésszel telt szűrőcsöveket iktatunk.) A bárium-hidroxid-

dal megtöltött szedőlombikot kétfuratú dugó segítségével a hűtőcső szárára húzzuk úgy, hogy a hűtőcső szára a bárium-hidroxid alatt a szedőlombik aljáig érjen. A dugó másik furatába helyezett szárítócsőbe bárium-hidroxid-oldattal átitatott vattapamatot helyezünk el. A szedőlombikot a desztilláció megszakítása nélkül erősítjük fel. Ezután a hűtőköpeny középső elvezető csapjának megnyitásával és az alatta levőnek az elzárásával a hűtővizet magasabbra engedjük a hűtőköpenyben, ami a zárt rendszerű desztilláló készülékben nyomáscsökkenést idéz elő, a szedőben levő bárium-hidroxid-oldat tehát kissé följebb emelkedik a hűtőcsőben. A desztillálás egész ideje alatt, részben a hűtőköpeny kivezető csapjaival szabályozva a hűtést, részben a tolóellenállással változtatva a fűtőtest hőmérsékletét, úgy szabályozzuk a készülék belsejében a nyomásviszonyokat, hogy a desztillálás buborékmentesen, azaz szén-dioxid-veszteség nélkül haladjon.

A folyamatosan már desztilláló és levegőtlenített rendszerbe a vízmintát az alábbiak szerint tudjuk bejuttatni. A helyszínen buborékmentesen színig töltött pipettát állványba fogjuk, felső csapját kinyitjuk, majd az alsó csap lassú szabályozásával a vízminta szintjét a pipetta felső jeléig engedjük. A pipetta alsó csiszolt végén maradt cseppet letöröljük. A mintavevő pipettát a desztilláló készülék kiforralt, vízzel színig töltött csatlakozó csiszolatába erősítjük, majd a pipetta alsó csapját is megnyitjuk. A pipettában levő vízmintát a csapos szár csapjának óvatos kezelésével kis részletekben a kénsavas permanganátos oldatba csurgatjuk. Mikor a vízmintát a pipetta alsó jeléig lebocsátottuk, először a csatlakozó szár csapját, majd a mintavevő pipetta alsó csapját is elzárjuk, és a mintavevő pipettát a készülékről el is távolítjuk. A csapos szárnak csap fölötti kis csiszolt részében maradt vízmintát — anélkül, hogy levegő jutna a készülékbe — ötször 2—2 ml kiforralt desztillált vízzel utánaöblítjük. E műveletek közben, miként már említettük, a hűtéssel, valamint a melegítéssel úgy szabályozzuk a belső nyomást, hogy a bárium-hidroxid a hűtőcső szárában kb. az alsó kivezető csap magasságáig érjen, és a szén-dioxid buborékmentesen desztilláljon. A vízminta bemérése után még 20—25 percig desztillálunk, az elforrott vizet időnként kiforralt és lehűtött desztillált vízzel pótolva. Ezután a hűtés csökkentése közben (megnyitjuk az alsó elvezető csapot) a bárium-hidroxid-oldatot tartalmazó szedőlombikot fokozatosan lejjebb süllyesztjük úgy, hogy a hűtőcső szára most már az oldat felszíne fölött legyen, s egy-két perc múlva a desztillációt meg is szüntetjük.

Az elnyelő bárium-hidroxid-oldat térfogatát kiforralt desztillált vízzel 50 ml-re egészítjük ki, majd erélyes keverés közben a bárium-hidroxid fölöslegét 0,05 n sósavval titráljuk 10 csepp timolkék indikátor jelenlétében, a zöld szín megjelenéséig. A végpont előtt néhányszor erőteljesen összerázzuk az oldatot. A meghatározással párhuzamosan valamennyi kémszerrel együtt üres kísérletet is végzünk, és a két mérés különbségével számolunk.

1,00 ml 0,05 n sósav 1,1003 mg szén-dioxidot mér.

A nem szénsavas vizek szén-dioxid-tartalmát ugyanígy ellenőrizzük, csak általában 10—20 ml mintát használunk fel, és 0,01 n méretben dolgozunk. A szénsavas vizekhez 5—10 ml minta is elegendő.

## IRODALOM


1. Kőrös E.: Kalcium és magnézium meghatározása dinátrium-dihidrogén-etiléndiamin-tetraacetáttal (komplexon III-mal). Magy. Kém. Folyóirat **59,** 137 (1953). — 2. Schulek E.—Rózsa P.: Néhány budapesti termálvíz újabb kémiai vizsgálata. Hidrol. Közl. **27,** 334 (1947). — 3. Schulek, E.—Geörch, F.—Laszlovszky, J.—Kőrös, E.: Beiträge zur Analytik des Fluors. Ann. Univ. Sci. Eötvös Sec. Chim. **2,** 547 (1960). — 4. Schulek, E.—Szakács, O.—Szakács-Pintér, M.: Beiträge zur titrimetrischen Borsäure-Bestimmung II. Mitteilung. Z. anal. Chem. **151,** 1 (1955). — 5. Szakács, O.—Schulek, E.—Szakács-Pintér, M.: Beiträge zur titrimetrischen Bestimmung der Borsäure. Ann. Univ. Sci. Eötvös Sec. Chim. **2,** 625 (1960). — 6. Schulek E.—Laszlovszky J.—G. Molnár L.—Zapp E.: Brómtartalom meghatározása jodometriás eljárással. (A tengervíz, ásványvizek és ivóvizek, sók, konyhasó, stassfurti sók, kereskedelmi jódsók, továbbá állati szervek és végül laboratóriumi levegő brómtartalmának meghatározása.) Hidrol. Közl. **29,** 334 (1949). — 7. Schulek, E.—Laszlovszky, J.—G. Molnár, L.—Zapp, E.: Neue Verfahren zur jodometrischen Bromidbestimmung über Bromcyan. Z. anal. Chem. **134,** 161 (1951/52). — 8. Maros L.—Schulek E.—Perlné Molnár I.—Szakácsné Pintér M.: Széndioxid gyors desztillációs és titrimetriás meghatározása. Magy. Kém. Folyóirat **67,** 501 (1961). — 9. Maros, L.—Schulek, E.—Molnár-Perl I.—Pintér-Szakács M.: Einfaches Destillationsverfahren zur titrimetrischen Bestimmung von Kohlendioxyd. Anal. Chim. Acta **25,** 390 (1961). — 10. Maros L.—Szakácsné Pintér M.—Perlné Molnár I.—Schulek E.: Gyors eljárás vizek összes széndioxid tartalmának meghatározására. Magy. Kém. Folyóirat **67,** 533 (1961). — 11. Maros, L.—Pintér-Szakács, M.—Molnár-Perl I.—Schulek, E.: Schnellverfahren zur Bestimmung des Gesamt-Kohlendioxydgehaltes in Wässern. Acta Chim. Hung. **33,** 59 (1962).

# MEGHATÁROZÁSOK FUNKCIÓS CSOPORTANALÍZISSEL

## SZERVES VEGYÜLETEK ÖSSZNITROGÉN-TARTALMÁNAK MEGHATÁROZÁSA

A nehézfémtartalmú, továbbá a kén-, a halogén-, valamint a foszfortartalmú szerves vegyületek jellemzésére mind analitikai, mind gyógyhatás szempontjából igen alkalmas és karakterisztikus eljárásnak bizonyult azok nehézfém-, kén- vagy halogén-, illetve foszfortartalmának meghatározása. Ezzel szemben a nitrogéntartalmú szerves vegyületek nitrogéntartalmának ismeretéből már többnyire csak általánosságban tudunk következtetni a vegyület mineműségére. Igen gyakran a nitrogéntartalomból még az anyag bomlottsága sem derül ki.

A nitrogéntartalmú vegyületek vizsgálatához, ha mindössze a vegyület összнitrogén-tartalmát akarjuk meghatározni, többnyire vagy a gazometriás Dumas-féle (1831), vagy a Kjeldahl-féle (1883) nitrogénmeghatározást fogjuk használni.

A gyógyszerként használatos vegyületek közt azonban igen sok nitrogéntartalmú található. Mivel a nitrogéntartalomból még a vegyület alkalmazhatósági területére sem tudunk következtetni, így csoportosításuktól jelen esetben el is tekintünk. A nitrogéntartalmú vegyületekről részletesebb adatokhoz csak akkor jutunk, ha a nitrogéntartalmú funkciós csoportot valamilyen jellemző reakciója alapján határozzuk meg, pl. primer aromás aminok, sav-amidok, imidcsoport stb.

### AZ ÖSSZNITROGÉN-TARTALOM MEGHATÁROZÁSA A DUMAS-FÉLE MÓDSZERREL

Az összнitrogén-tartalom meghatározásának módszerei közül a Dumas-módszer — egészen csekély kivételektől eltekintve — minden nitrogéntartalmú vegyület mérésére alkalmas, de kevésbé egyszerű, mint a Kjeldahl-módszer. Megfelelő berendezést, főleg nagy gyakorlatot igényel, és csakis a folyamatosan üzemelő elementár-analitikai laboratóriumok számára kifizetődő. Ma többnyire a módosított mikrováltozatát használják.

A Dumas-módszer a nitrogéntartalmú szerves vegyületből magas hőmérsékleten lejátszódó redoxifolyamatokkal szabaddá tett elemi nitrogén térfogatos mérésén alapszik. A vizsgálandó vegyületet CuO-dal elkeverve olyan égetőcsőbe juttatjuk, mely nagyobb részben CuO-dal és kis részben fémrézzel (Cu) van töltve. Hevítéskor a vegyület szén-dioxiddá, vízzé, nitrogénné és nitrogén-oxidokká ég el, utóbbiak pedig a fémréztől szintén nitrogéngázzá redukálódnak. Az égéstermékeket nitrogénmentes szén-dioxid-gázzal, a tömény kálium-hidroxid-oldattal töltött azotométerbe

vezetjük. A szén-dioxidot a lúg megköti, és így az azotométerben közvetlenül a nitrogéngáz térfogatát mérjük. (A mérés részleteit illetően MÁZOR L. Szerves kémiai analízis c. kézikönyv II. 171—190. oldalain leírtakra utalunk.)

## AZ ÖSSZNITROGÉN-TARTALOM MEGHATÁROZÁSA A KJELDAHL-FÉLE MÓDSZERREL

Az összNitrogén-tartalom Kjeldahl-féle meghatározásánál a tömény kénsav forrási hőmérsékletén lejátszódó különböző redoxifolyamatok hatására a szerves nitrogénvegyületekből ammónium-szulfát keletkezik. A nitrogéntartalommal egyenértékű ammóniát a meglúgosított oldatból desztillációval izoláljuk, és annak mennyiségét sav mérőoldattal mérjük meg.

*A roncsolás körülményeit* vizsgálva megállapítható, hogy a nitrogéntartalmú vegyületek ammóniumsóvá való alakulása erősen függ attól, hogy milyen stabilitású kötésben van a nitrogén. A roncsolásnál lejátszódó folyamatok, sőt a tömény kénsav szerepe is általában ennek megfelelően alakul. A kénsav egyes esetekben csak egyszerű szolvolízisben vesz részt. Többnyire azonban redoxifolyamatok, szolvolízis, sőt szulfonálás eredményeként alakul a szerves nitrogénvegyület ammóniumsóvá. Az alifás nitrogénvegyületek nagy része viszonylag gyorsan mineralizálódik. Lényegesen lassabban megy végbe a gyűrűs nitrogénvegyületek elbomlása. Az azovegyületeket pedig csakis előzetes erélyes redukció után lehet „kjeldahlozni". Ugyancsak előzetes redukció után roncsolhatók a nitro-, valamint a nitrozovegyületek. Számos vegyületnél, melyek többféle kötésben szereplő nitrogént tartalmaznak, igen gyakran nem valamenynyi nitrogénből képződik ammóniumsó. Lesznek igen stabilis helyzetű nitrogének, melyek nem alakulnak ammóniumsóvá.

A nitrogénnek a szerves kötésből való felszabadítása függ a *roncsolás idejétől*. Ugyancsak nagymértékben függ az *elroncsolandó anyag és a kénsav arányától* is. A régebben használatos makroeljárások egyik fő hibája éppen az organikus anyag és a kénsav nem helyesen megválasztott arányából adódott. Ma már természetesen arra fogunk törekedni, hogy a roncsolandó anyag mindössze néhány cg-nyi legyen — még a mai értelemben vett *makroméreteknél* is —, és a roncsoláshoz átlagosan ne kelljen 5—10 ml tömény kénsavnál többet elhasználni. Ilyen körülmények között ugyanis a roncsolás elég gyorsan halad előre, és majd a továbbiak során a nagy mennyiségű kénsav nem okoz nehézségeket.

A gyors és tökéletes roncsolást még jobban meg lehetett oldani a *mikro-nitrogénmeghatározással*. E módszerrel már néhány μg ammóniának megfelelő mennyiségű szerves anyag nitrogéntartalma is mérhető. A roncsoláshoz 0,5—1,0 ml tömény kénsav már elegendő, és még nehezen roncsolható anyagoknál, pl. alkaloidoknál is néhány órás roncsolással célhoz érünk. A gyorsaság mellett további előnye a módszernek, hogy a csekély anyaghoz képest 1—2 ml tömény kénsav is igen nagy kénsavfölösleget jelent, mivel stabilisabb kötésű nitrogéneket is ki lehet mozdítani, illetve ammóniumsóvá alakítani. Így pl. egyes nehezen roncsolódó fehérjék közül

az *edestin*, a *kazein*, a *gliadin* már 20 perces roncsolás után pontosan meghatározható. A kinin, papaverin, valamint az amidazofén esetében már háromórás roncsolásra van szükség. Külön említést érdemel, hogy a szokásos makro-nitrogénmeghatározást alkalmazva ötórás roncsolás után a *taurin* számított nitrogéntartalmának általában csak 80%-át lehet megkapni. A mikroeljárással másfél órás roncsolás után a taurin nitrogéntartalmát már 0,5%-os hibával meg tudjuk mérni.

A roncsolás gyorsítását szolgálják a különböző *katalizátorok* is. E célra legalkalmasabb a tiszta szelén vagy esetleg szelénnek, réz-szulfátnak és kálium-szulfátnak a keveréke. A szelénkatalizátor működésének tanulmányozása és a szelénnel katalizált reakciók termékeinek analízise, megfigyelése alapján ma már a szelén szerepe nagy részben ismertnek tekinthető. A tömény kénsavas közegben az elemi szelén ugyanis egy zöldes színű szelén-kén-trioxid $(SeSO_3)_x$ terméket ad, amely szelén-dioxidra és kén-dioxidra bomlik:

$$Se + H_2SO_4 = SeSO_3 + H_2O, \quad (1)$$

$$SeSO_3 + H_2SO_4 = SeO_2 + 2\,SO_2 + H_2O, \quad (2)$$

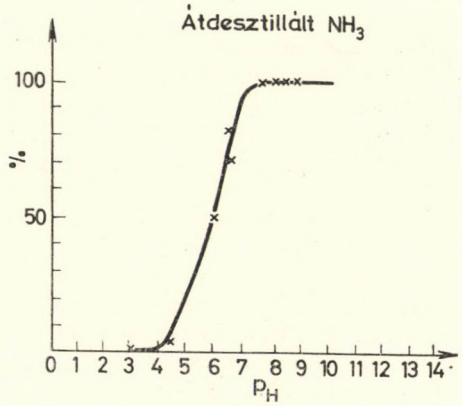
a szelén-dioxid pedig részt vesz az organikus vegyület oxidatív roncsolásában, miközben elemi szelénné redukálódik. Az elemi szelén viszont a már említett szelén-kén-trioxid közbülső terméken át újra oxidációra képes szelénessavvá alakul.

A roncsolásokhoz természetesen csakis nitrogénmentes desztillált kénsav található. Ugyancsak ellenőrizni kell esetleges nitrogén-szennyezésre a katalizátorkeveréket is. A Kjeldahl-meghatározáshoz csakis frissen készült és gondosan kiforralt desztillált víz használható. Különösen mikromeghatározásoknál tilos a helyiségben a dohányzás, gázlángok égetése (pl. gázkályha) stb. Legfeljebb a desztilláló lombik melegítéséhez használhatunk mikrogázégőt. Sokkal biztonságosabbak az elektromos fűtőtestek (kráterégők). (Dohányosok fecskendőpalackot ne használjanak, mert leheletükkel szennyezik a desztillált vizet.)

Egyes magasabb hőmérsékleten illékony vegyületek (pl. barbitursavak, etil-uretán, karbamid) nitrogéntartalmának meghatározásánál csakis visszafolyóhűtővel ellátott lombikban roncsolhatunk.

A *desztillálás*, hasonlóan a roncsoláshoz, szintén igen fontos és kényes művelete a Kjeldahl-féle nitrogénmeghatározásnak. Tapasztalataink szerint a desztillációnál jelentkező hibáknak az okát sok esetben a túl sok kénsav közömbösítésével járó sóképződésben kell keresni. Ezért általában csak kevés szerves anyagot célszerű bemérni, hogy így néhány ml tömény kénsav is gyors és tökéletes roncsolást biztosítson. A roncsolás befejeztével pedig a 2—3 ml-nél nagyobb kénsavmennyiségek esetében a kénsav fölöslegét már célszerű elűzni. E célból a forrásban tartott kénsavra az 5. ábrán (69. old.) látható kis fúvócső segítségével híg kénsavval átitatott vattán szűrt, ammóniamentes levegőt fúvatunk. (Ammóniumsó-veszteség eközben nem áll elő, még akkor sem, ha csak néhány tized ml sav marad vissza.)

A desztillálásra előkészített oldat túlzott átlúgosítása szintén hibát okozhat, mivel a lúgos oldatok forraláskor erősen habzanak, s így a desztillátumba mechanikusan lúg kerülhet. A túlzott lúgosítás fölösleges, és




15. ábra. Az $NH_3$ illékonysága vízgőzzel, a $p_H$ függvényében

az ammónia felszabadítása sem teszi szükségessé. Ez irányú kísérletek adataiból is kitűnik (15. ábra), hogy már $p_H = 7{,}5$ hidrogénion-koncentrációjú oldatból az ammónia egész mennyisége átdesztillál, és még $p_H = 7{,}0$ oldatnál is a veszteség mindössze 3—4% ammónia. Az adatok arra is figyelmeztetnek, hogy ammóniumsók oldatát ammóniaveszteség nélkül csak $p_H = 3{,}5$ értéknél savasabb oldatban lehet forralni.

Az ammónia átdesztillálásához csak a célnak megfelelően szerkesztett üvegcsiszolatos desztilláló készülékek alkalmasak (2., 8., 9. ábrák). Igen fontos, hogy a készüléknek a desztillátummal érintkező részein gumi összeköttetések ne legyenek (gumidugó, gumicső). (A gumi vulkanizálásához pl. hexametilén-tetramint is használnak, melytől ammóniával szennyeződhetne a desztillátum.) Azok az irodalomból is ismeretes feltevések, melyek szerint a desztillátum az üvegből alkáliát oldana ki, és így magasabb értékeket kapnánk, nem igazolódtak.

A várható nitrogéntartalomhoz viszonyítva kell a megfelelő nagyságú desztilláló lombikot, készüléket megválasztani. Kis nitrogénmennyiségek esetében a túl nagy térfogatú lombikból, illetőleg oldatból az ammónia — a vízben való jó oldódása miatt — nem fog tökéletesen átdesztillálni.

A Kjeldahl-féle nitrogénmeghatározás utolsó fázisa az *átdesztilláló ammónia meghatározása*. Az átdesztilláló ammóniát általában ismert mennyiségű sav mérőoldatban szokták elnyeletni. WINKLER meghatározott töménységű bórsavoldatot javasolt, s így metilnarancs indikátor mellett az ammóniát közvetlenül lehet savval megtitrálni.

Számos kísérletből kitűnt, és gőztéranalitikai tenzióvizsgálatok is igazolták, hogy vizes oldatban az ammóniának oly csekély a tenziója, hogy 0,1 n, de még n töménységű ammóniaoldatok is veszteség nélkül desztillálhatók, ha szedőként sav helyett olvadó jég közt hűtött desztillált vizet használunk. Az ammóniaveszteség: 15°-on 0,05%, 20°-on 0,06%, 30°-on 0,08%.

A vizes ammóniaoldatok közvetlen és közvetett titrimetriás méréséhez egyaránt metilvörös indikátort célszerű használnunk.

A mikroméretben végzett meghatározások esetében a titráláshoz színösszehasonlító oldat is szükséges. E célra szén-dioxid-mentesre forralt és hígított metilvörössel megfestett kétszer desztillált vizet használunk. Mind az üres kísérletnél kapott, mind pedig a vizsgált mintánál kapott desztillátumot erre a színre titráljuk, éspedig legmegfelelőbb, ha perklórsav 1/250 n vagy 1/500 n töménységű oldatát használjuk.

## NITROGÉNMEGHATÁROZÁS FÉLMIKRO-, ILLETVE MAKROMÉRETBEN

A roncsolás és a desztillálás szempontjait figyelembe véve, a legáltalánosabban a félmikro (0,02 n) méretű Kjeldahl-meghatározás használható. Ezért részletesebben ezt az eljárást ismertetjük.

Az előkészített, szükség esetén megszárított vizsgálati anyagból analitikai pontossággal félmikro- (0,02 n) méretben dolgozva 1,5 mg, makroméret (0,1 n) esetén kb. 8 mg nitrogénnek megfelelő mennyiséget mérünk le nitrogénmentes kis papírtokban vagy vékonyfalú 5 mm átmérőjű üvegcsőből készült bemérőedénykében. Ha papírtokot használunk, elengedhetetlen, hogy a papír nitrogénmentességéről üres kísérletben meggyőződjünk. Kémszereinket szintén tanácsos üres kísérletben ellenőrizni, hogy azok esetleges nitrogéntartalmát számításba vehessük. A papírtokot csak csipesszel szabad megfogni.

Egyes esetekben törzsoldatot is készíthetünk, melynek 2 ml-e tartalmazza a meghatározandó anyagmennyiséget. Oldószerül vizet, híg lúgot, esetleg tömény kénsavat használunk. Utóbbi esetben 50%-os kénsavval hígítjuk az oldatot a szükséges térfogatra.

*Félmikroméret esetén* a roncsolólombikban levő vizsgálandó anyagra 2 ml tömény kénsavat csurgatunk, az anyaghoz 20—30 mg szelént szórunk, s egy üveggyöngyöt dobunk a lombikba. A lombik tartalmát igen kis lánggal élénk forrásban tartjuk, míg az eleinte megbarnult kénsav színtelenné és kristálytisztává nem válik. A roncsolást ezután még két órán át, egyes esetekben (pl. arzeno-benzolok) 3—4 órán át folytatjuk. A roncsolás után lehűtött kénsavas oldatot, a lombik csiszolatát leöblítve, 40 ml vízzel hígítjuk, és 2—3 csepp metilvörösoldattal elegyítjük. A forráselmaradás megelőzésére kevés durva horzsakőport szórunk a lombikba. A száraz csiszolatot igen vékonyan folyékony paraffinnal kenjük meg, s összeállítjuk a készüléket. A desztilláló készülék (2. vagy 8. ábra) csapos tölcsérének szárát vízzel töltjük meg, a tölcsérbe pedig 20%-os nátronlúgot öntünk. Szedőlombikként 100 ml-es Erlenmeyer-lombikot használunk, melybe előzetesen 10,00, illetőleg 20,00 ml 0,02 n kénsavat mértünk. Elegendő azonban, ha a 0,02 n sav helyett 20—30 ml frissen kiforralt desztillált vizet öntünk a szedőlombikba, s azt nagyobb pohárban olvadó jég közé állítjuk. A szedőlombik alját enyhén a hűtőcsőhöz szorítva, megkezdjük a desztillálást. A desztilláló lombik tartalmát szabad lánggal enyhén melegítve, majd forralva, először a levegőt hajtjuk ki a lombikból. Mikor már buborék nem távozik el a készülékből, s egyenletes forraláskor a szedőből a folyadék a hűtőcsőbe emelkedik, a tölcsérke csapjának alkalmas elfordításával forralás közben addig csepegtetünk lúgot a desztilláló lombikba, míg a folyadék piros színe sárgára változott majd még 1—2 cseppet adunk hozzá. (A becsepegtetésnél ügyeljünk, hogy levegő ne jusson a készülékbe.) Az oldatból kb. 30 ml-t desztillálunk le. Ezután a farkascsap végéről a gumicső darabkát eltávolítva, a csap alkalmas elfordításával először a lúg feleslegét engedjük kis pohárkába, majd ugyancsak a farkascsapon

át levegőt juttatunk a készülékbe, s a desztillálást megszüntetjük. A hűtőcsövet a szedőlombikba öblítjük. (Amennyiben az ammóniát savban fogjuk fel, úgy kevés durva horzsakőport szórva a lombikba, a savas oldatot felforraljuk.) A lehűtött oldatot — 1—2 csepp metilvörösoldatot használva jelzőül — 0,02 n nátronlúggal, illetőleg ha csak desztillált víz volt az elnyelő folyadék, úgy 0,02 n kénsavval titráljuk.

1 ml 0,02 n kénsav 0,2802 mg nitrogént mér.

*Makro- (0,1 n) méretben* dolgozva, a roncsolólombikban levő vizsgálandó anyagot 5—10 ml tömény kénsavval és 0,04—0,06 g szelénnel roncsoljuk. A roncsolás befejezése után a kénsavat 1—2 ml-re lefüstöljük. Évégből a forrásban tartott kénsavra az 5. ábrán (69. old.) látható csövön át, melynek szélesebb részébe kénsavval átitatott és kézzel kinyomott vattaszűrőt tettünk, gyenge levegőáramot fújtatunk, ügyelve, hogy a cső vége a savba ne érjen. A kénsavas oldatot lehűtjük, s a továbbiakban a meghatározást a félmikromódszernél már leírtak szerint folytatjuk. A szedőlombikba 10,00 ml, illetőleg 20,00 ml 0,1 n sósavat mérünk. A desztillálás befejeztével a sav feleslegét — 1—2 csepp metilvörösoldatot használva jelzőül — 0,1 n nátronlúggal titráljuk.

*Illékony nitrogéntartalmú vegyületeket*, mint pl. a barbitursavszármazékokat, visszafolyóhűtővel ellátott lombikban roncsolunk. (A lombik csiszolatát tömény kénsavval kenjük meg.)

*Higanytartalmú nitrogénvegyületek* vizsgálata során a roncsolást követő lúgosítás után 1 ml 20%-os nátrium-tioszulfátot juttatunk a lombikba.

A *nitro-, nitrozo- és azovegyületeket* a roncsolólombikban a roncsolást megelőzően 1—2 ml híg kénsavban oldjuk, s kevés (0,10—0,20 g) nátrium-ditionittal ($Na_2S_2O_4$) elszíntelenedésig redukáljuk. Ezután tömény kénsavval elegyítjük, és szelénkatalizátorral a már leírt módon roncsoljuk.

## NITROGÉNMEGHATÁROZÁS MIKROMÉRETBEN

A mikroeljárásra igen gyakran kerül sor a szerves analízisben. Főleg a rövid roncsolási idő miatt, még elegendő vizsgálati minta esetében is, szívesen használják a gyakorlatban.

Igen kis mennyiségű nitrogén meghatározásához a megfelelően előkészített (szükség esetén megszárított) vizsgálati anyagot érzékeny mikromérlegen mérjük le. Ha elegendő vizsgálati anyaggal rendelkezünk, úgy ajánlatos ,,törzsoldatot'' készíteni, mely ml-enként 50—100 μg nitrogénnek megfelelő anyagot tartalmaz. A fehérjék általában 50%-os kénsavban feloldhatók. Egyes anyagokat azonban csak (nitrogénmentes) tömény kénsavban lehet oldani, elfolyósítani. Az így elkészült oldatok híg kénsavval már hígíthatók. Kényelmesen dolgozhatunk, ha ,,törzsoldatunknak'' 1—2 ml-ét (ez 50—100 μg nitrogénnek felel meg), a mikrodesztilláló készülék (9. ábra, 152. old.) kisebbik roncsolólombikjában 0,5 ml tömény (nitrogénmentes !) kénsavval és

20—30 mg szelénnel elegyítjük, és a keveréket kis mikrolánggal a kénsavgőzök megjelenéséig főzzük. Ezután a mikroégőt úgy állítjuk be, hogy a kénsav csendesen forrjon. (Évégből a roncsolólombikba már jó előre egy üveggyöngyöt dobunk.) A roncsolást addig folytatjuk, míg a kénsav elszíntelenedik és víztiszta nem lesz. (Fehérjéknél az esetek zömében 20 perc roncsolási idő elegendő. Nehezen roncsolódó anyagoknál legfeljebb 3—4 órás roncsolási idővel kell számolnunk.) — A lehűtött lombik tartalmát 15 ml frissen kiforralt és ledesztillált ammóniamentes desztillált vízzel hígítjuk, és állandó hűtés közben 1 csepp metilvörösoldatot használva jelzőül, cseppenként hozzáadott 50%-os nátronlúggal semlegesítjük, illetve éppen meglúgosítjuk. A lehűtött lúgos oldatot normál kénsavval megsavanyítjuk, s még egy csepp normál savat, majd kevés durva horzsakőport teszünk hozzá, végül a lombik tartalmát 20, a nagyobbik lombik használata esetén 35 ml-re egészítjük ki, a készüléket összeállítjuk. Az oldatból először 4—5 ml vizet desztillálunk le s ezzel a szén-dioxidot eltávolítottuk. Ezután az elegyet 1—2 csepp lúggal meglúgosítjuk és az ammóniát a 193. oldalon már részletesen leírtakhoz hasonlóan ledesztilláljuk.

Szedőként — 1 csepp 0,02%-os metilvörössel megfestett — 2—3 csepp desztillált vizet tartalmazó kis csiszolatos edénykéket (10. ábra, 169. old.) használunk. A titrálás végpontját színösszehasonlítás segítségével állapítjuk meg, és 0,002 n esetleg 0,004 n perklórsavval titrálunk.

1 ml 0,002 n $HClO_4$ 28,016 μg nitrogént (N) mér.

## AMINOSAVAK ELLENŐRZÉSE PAPÍRKROMATOGRÁFIÁS ELVÁLASZTÁST KÖVETŐ NITROGÉNTARTALOM-MEGHATÁROZÁS ALAPJÁN

Az egyes aminosavakat csupán összes nitrogéntartalom alapján ellenőrizve, az eredmények nem adnak még tájékoztatást sem a jelenlevő egyéb aminosav-szennyezőkről, vagy akár az ammóniumsókról, főleg ha a szennyezők alacsony koncentrációban fordulnak elő. Az ilyen feladat egyes esetekben jól megoldható a papírkromatográfiás elválasztás és a Kjeldahl-módszer mikrováltozatának megfelelő összekapcsolásával.

Az aminosavkészítmény vizsgálatát az összes nitrogéntartalom meghatározásával kezdjük. E célból a készítményből 1—1,5%-os (nitrogénre nézve kb. n/100) törzsoldatot készítünk. (Amennyiben ilyen töménység tiszta vízzel nem érhető el, 1 csepp desztillált sósavval, glutaminsav esetén kevés nátrium-hidroxid-oldattal segíthetjük elő az oldódást.) A törzsoldatból egy-egy meghatározáshoz kb. 0,02 ml-nyi mennyiségeket használunk fel, melyet — a továbbiak során alkalmazásra kerülő papírkromatográfiás módszer miatt is — higannyal kalibrált mikropipettával mérünk be a mikrodesztilláló készülék lombikjába. A nitrogén meghatározását a mikrometodikánál leírtak szerint végezzük. 1 ml tömény kénsavval roncsolunk, katalizátor

0,005—0,01 g szürkeszelén, roncsolási idő 3 óra, mert így még a makroméretben nehezen roncsolható hisztidin is tökéletesen elroncsolódik. A roncsolás befejeztével a 10—15 ml-re hígított és éppen meglúgosított kénsavas oldatból desztilláljuk le az ammóniát, s azt desztillált vízben felfogva, a már ismertetettek szerint közvetlen titrálással (0,002 n perklórsav) határozzuk meg.

A továbbiakban a vizsgált készítmény szennyezettségét, illetve a fő komponenseknek a nitrogéntartalom alapján mért százalékos mennyiségét előzetes papírkromatográfiás vizsgálat segítségével állapítjuk meg. Az 1—1,5%-os aminosav törzsoldatból 0,02 ml-nyi mennyiségeket kis részletekben cseppentünk a kromatográfiás papír startvonalára (Schleicher-Schüll 2043/B papír), s az egyes részleteket infravörös szárítólámpa alatt beszárítjuk. A szárítás hőmérséklete ne haladja meg a 80°-ot, különben aminosavveszteség léphet fel. (A 250 W-os lámpát kb. 28—30 cm-re állítjuk a papírostól.) A felvitt anyagot felszálló egydimenziós kromatográfiával a Partridge-féle oldószerelegygyel (n-butanol : jégecet : víz = 4 : 1 : 5) 25—30 cm fronttávolságig futtatjuk. A kromatogramot 80°-on infrasugárzóval szárítjuk, majd 0,2%-os ninhidrint tartalmazó primer n-butanollal bepermetezve hívjuk elő. A kromatogramból a durvább szennyezők már ilyen esetben is könnyen felismerhetők. Amennyiben a fő komponens mennyiségét nitrogéntartalma alapján meg akarjuk állapítani, úgy legegyszerűbb, ha az elkülönült aminosavfoltot 1—2 mm-es szegéllyel együtt a papírból kivágjuk, és a papírral együtt a mikro-nitrogénmeghatározásnál leírtak szerint (lásd 194. old.) elroncsolva, annak nitrogéntartalmát meghatározzuk. A papír nitrogéntartalmát külön üres kísérletben állapítjuk meg, melyhez a folt közeléből vágunk ki az előzővel lehetőleg azonos területű papírdarabot. Ezeket a papírdarabokat az analízis előtt egy órán át súlyállandóságig szárítjuk, és súlyukat pontosan megmérjük. A tapasztalat szerint tiszta aminosavkészítményeknél a kromatografálás nélkül és a kromatográfiás szétválasztás után mért nitrogéntartalom 1%-on belül megegyezik.

Az aminosavakban esetleg előforduló *ammóniumsó-szennyezés megállapításához* a már említett töménységű törzsoldatból 2,00 ml-t mérünk a mikrodesztilláló készülékbe. Az oldatot először megsavanyítva forraljuk, hogy a szén-dioxid eltávozzon, majd előzetes roncsolás nélkül a karbonátmentes nátronlúggal meglúgosított oldatból az esetleg jelenlevő ammóniát ledesztilláljuk, s a már ismertetettek szerint megmérjük. (Tapasztalat szerint 1 μg ammóniát már ki lehetett mutatni, illetőleg kellő pontossággal meghatározni.)

A ninhidrines reakcióval viszonylag igen kis aminosavmennyiségek is kimutathatók. Így a glicin és alanin esetében 0,2 μg, hisztidinnél és fenil-alaninnál 2 μg, a metioninnál pedig 1 μg a kimutatás határa. Tiszta aminosav-preparátumokat vizsgálva az esetleg jelenlevő idegen aminosavak csak nagyobb mennyiségű minta futtatásakor érik el a kimutathatóság határát. Nagyobb aminosavmennyiségek futtatásánál viszont már a foltok széthúzódása miatt a komponensek szétválása bizonytalan. Ezért

ilyen vizsgálatok esetében először meg kell állapítani a fő komponens mennyiségére nézve a „maximális futtathatósági határt", vagyis azt a mennyiséget, melyet futtatva még szétváló és jól körülhatárolt foltokat kapunk. Ez az érték a tapasztalat szerint fordítva arányos a $R_f$ értékkel (lásd 3. táblázat).

3. táblázat

| | $R_f$ | Maximális futtathatóság határa (kb. μg) |
|---|---|---|
| Hisztidin | 0,09 | 700 |
| Glicin | 0,16 | 500 |
| Alanin | 0,24 | 500 |
| Metionin | 0,42 | 350 |
| Fenil-alanin | 0,50 | 350 |

A fő komponens maximális futtathatósági határának és a szennyezők kimutatási határának ismeretében a szennyezők százalékos mennyiségét félkvantitatíve az alábbiak szerint állapíthatjuk meg.

A vizsgálandó aminosav csökkenő mennyiségeit egymás mellett futtatjuk, majd a kromatografálás után megnézzük, hogy az egyes szennyező aminosavakra jellemző $R_f$ értéknek megfelelő helyen a fő komponens milyen mennyisége mellett jelentkezett még folt, vagyis megállapítjuk a fő komponensnek azt a mennyiségét, ahol a kísérő szennyező még éppen kimutatható volt. A kimutatási határnak és a fő komponensnek az előzők szerint talált mennyiségéből az egyes szennyezők százalékát könnyen kiszámíthatjuk. (Pl. 500 μg glicint futtatva az alanin még kimutatható volt, ami 0,2 μg alanint jelent, s ez százalékosan $\frac{0{,}2 \cdot 100}{500} = 0{,}04\%$ alanin-szennyezést jelent.)

Egy szintetikus DL-triptofán vizsgálata az alábbi eredményeket hozta:

| | |
|---|---|
| Szárítási veszteség | 0,3% |
| Összes nitrogéntartalom alapján a készítmény | 99,1%-os |
| Glicintartalom | 0,15% |
| Alanintartalom | 0,15% |
| Triptofántartalom | 98,5% |
| Összes aminosav triptofánban kifejezve | 99,2% |
| Ammóniumsó nem volt kimutatható | — |

Az aminosavak más reakciótípuson alapuló mennyiségi meghatározásával e könyv további fejezeteiben foglalkozunk. A karbonilcsoportú vegyületekkel kapcsolatban tárgyaljuk az amino-hidroxi-karbonsavak Malaprade-reakción alapuló meghatározását. E vegyületek ugyanis per-

jódsavval aldehid és ammónia képződése közben reagálnak, s így vagy az aldehid, vagy az ammónia mérése alapján nyílik lehetőség az ellenőrzésükre (305 old.). Az α-amino-karbonsavak ninhidrinnel reagálva dekarboxileződnek (Van Slyke-reakció). E reakció a képződött szén-dioxid mérésén keresztül nyújt módot egyes aminosavak meghatározására (328. old.).


IRODALOM

1. Schulek, E.—Vastagh, G.: Über die vermeintlichen und wirklichen Fehler der Makro- und Mikro-Kjeldahl-Destillation. Z. anal. Chem. **92,** 352 (1933). — 2. Schulek, E.—Fóti, Gy.: Mikrogrammverfahren zur Bestimmung des organisch gebundenen Stickstoffes nach der Kjeldahlmethode. Anal. Chim. Acta **3,** 665 (1949). — 3. Schulek E.—Fóti Gy.: Igen kis mennyiségű nitrogén meghatározása szerves vegyületekben a Kjeldahl-féle elv alapján. Magy. Kémikusok Lapja **4,** 406 (1949). — 5. Schulek, E.—Burger, K.—Fehér, M.: Kann die säurehaltige Vorlage in der Kjeldahl-Destillation durch eine mit ausgekochtem Wasser beschickte ersetzt werden? Z. anal. Chem. **167,** 28 (1959). — 6. Schulek, E.—Fehér, M.: Bemerkungen zur Stickstoffbestimmung nach Kjeldahl. Ann. Univ. Sci. Eötvös Sec. Chim. **2,** 543 (1960). — 7. Schulek, E.—Fehér-Gábor, M.: Reaktionen einiger einfacher organischer Verbindungen mit heisser, konzentrierter Schwefelsäure. Acta Chim. Hung. **55,** 255 (1968). — 8. † Schulek, E.—Fehér-Gábor, M.—Barcza, L.: Studium der katalytischen Wirkung des Selendioxyds im Prozess der Kjeldahl-Zerstörung. Acta Chim. Hung. **55,** 265 (1968). — 9. Schulek, E.—Szabó, Z. L.: Über die Reinheitsprüfung von Aminosäurepräparaten. Z. anal. Chem. **157,** 405 (1957). — 10. Schulek E.—Szabó Z. L.: Aminosavkészítmények tisztasági vizsgálata. Magy. Kém. Folyóirat **63,** 322 (1957). — 11. Schulek E.: Új szempontok a gyógyszerek vizsgálatában. Gyógyszerészet **3,** 441 (1959). — 12. Szabó, Z. L.—Schulek, E.—Szakács-Pintér, M.—Perl-Molnár, I.: Neuere analytische Gesichtspunkte der papierkromatographischen Untersuchungen. Ann. Univ. Sci. Eötvös Sec. Chim. **2,** 619 (1960).


# AMINOK MEGHATÁROZÁSA

## ALKIL-AMINOK ÉS ALKIL-AMINO-ALKOHOLOK MEGHATÁROZÁSA GYÓGYSZEREKBEN ÉS BOMLÁSTERMÉKEIKBEN

Vizes oldatban nemcsak az ammónia, hanem az alifás aminok, valamint nitrogéntartalmuk folytán egyes alkil-amino-alkoholok is az ammóniához hasonló mértékű protonakceptor képességgel rendelkeznek, vagyis az ammóniával körülbelül azonos erősségű gyenge bázisok. Mivel vízgőzzel illékonyak, az ammóniához hasonló módon meghatározhatók.

Az egyszerűbb alifás aminok a gyógyszerellenőrzésben többnyire mint nagyobb molekulájú vegyületeknek leginkább természetes anyagokban előforduló bomlástermékei kerülnek ellenőrzésre (pl. drogok, drogkivonatok). Az alkaloidok bomlástermékei között az általában csak „illékony bázisok" összefoglaló néven említett vegyületeknek egy nagy része szintén az egyszerű alifás aminok közé sorolható. Ezeknek a mennyiségét általában nem szokták meghatározni, inkább a tökéletes eltávolításukra szoktak törekedni, hogy a bomlatlan alkaloidok mennyiségét pontosan meg lehessen állapítani (lásd alkaloidok analitikája).

Az alkil-amino-alkoholok a gyógyszerellenőrzésben egy rendkívül fontos vegyületcsoportnak, a helyi érzéstelenítő hatású p-amino-benzoesav--észtereknek lúgos hidrolízise során fordulnak elő. A helyi érzéstelenítők legnagyobb része ugyanis a p-amino-benzoesavnak különböző alkoholokkal, többnyire alkil-amino-alkoholokkal képezett észtere. Így pl. a Novocain vagy Procain a dietil-amino-etilészter; a Tutocain a dietil-amino-metil--butilészter; a Tetracain (Pantocain) viszont a butil-amino-benzoesav--dimetil-amino-etilésztere.

Ezek az észtervegyületek alkáliákra természetesen igen érzékenyek. Emiatt az injekciós oldataik, valamint a főként magisztrális rendelésben készülő helyi érzéstelenítőket tartalmazó kenőcsök, olajok, kúpok bomlatlanságának ellenőrzése igen fontos. A helyi érzéstelenítők bomlása során az alkohol-, amino-alkoholszármazék nagy része el is távozik a gyógyszerből, még az injekciós oldatokból is, azok felnyitásakor.

A helyi érzéstelenítők közül a p-amino-benzoesavnak amino-alkohollal képezett észtereit viszont az amino-alkohol komponense alapján meg is lehet határozni. E célból a vizsgálandó alkil-amino-alkohol-származékot a Kjeldahl-féle nitrogénmeghatározásnál ismertetett készülékből a 193. oldalon leírtak értelemszerű alkalmazásával nátronlúggal gyengén meglúgosított oldatban forralva hidrolizáljuk, s a képződött alkil-amino-alkoholt pontosan ismert fölöslegű és töménységű savba desztilláljuk és fogjuk fel. Az alkil-amino-alkoholra fogyott sav mennyiségét a szedőlombikba mért sav fölöslegének visszamérésével kapjuk meg. Amennyiben az ily módon megmért alkil-amino-alkohol mennyisége kevesebb a számítottnál, úgy az minden valószínűség szerint az észtervegyület bomlottságára utal.

A vicinális amino-alkoholok, vicinális diaminok meghatározására további lehetőségeket nyújt e vegyületek perjódsavas oxidációja, a Malaprade-reakció. Az említett típusú vegyületcsoportok perjódsavas oxidációja ugyanis aldehid, valamint ammónia képződéséhez vezet. Adott esetekben e reakciótermékek mindegyikét meg tudjuk határozni. Az aldehid mérésére a „diszulfit-cianidos" eljárás megfelelő, míg az ammóniát megfelelő desztillációs eljárás után mérhetjük meg. Ezekkel a meghatározásokkal a „Karbonilcsoportú gyógyszervegyületek meghatározása" c. fejezetben foglalkozunk részletesen (305. old.).

## PRIMER AROMÁS AMINOK MEGHATÁROZÁSA KVANTITATÍV DIAZOTÁLÁSSAL

Az aromás magon szubsztituált primer aminocsoportnak, általában a $H_2N$-Aril típusú vegyületekből álló gyógyszereknek a felismerésére, azonosítására gyakran használt reakció a diazotálást követő azofesték-képzés. A diazotálás során képződött diazóniumsóhoz lúgos közegben általában fenolokat vagy naftolokat szoktak kapcsolni. Az így képződő többnyire pirosas színű oxi-azo-vegyületek jól észlelhetők. Ezek a reakciók mennyiségi meghatározás céljára is alkalmasak, ha gondoskodunk arról, hogy a diazotálástól kezdve az azofesték-képződésig (kapcsolásig) valamennyi folyamat kvantitatíve játszódjék le. A képződött színes termékek

mennyisége spektrofotometriás, valamint gravimetriás módszerrel egyaránt mérhető. Ezek a módszerek igen jól használhatók az említett típusú gyógyszerek közül pl. a p-amino-benzol-szulfonamidoknak és származékainak — ideértve a kemoterápiás és antidiabetikus készítményeket —, valamint a különböző p-amino-benzoesav-észtereknek a vizsgálatához.

A *szulfonamidok* gyakran mint egyetlen hatóanyagot tartalmazó injekciós vagy tablettázott kemoterápiás készítmények kerülnek vizsgálatra. Ezekben az esetekben inkább az ultraibolya abszorpciós spektrofotometriás kiértékeléssel, vagy pedig más funkciós csoportjaik alapján (pl. brómozhatóság, kéntartalom stb.) ellenőrizzük a készítmények szulfonamidtartalmát. A diazotáláson alapuló meghatározásnak főleg kisebb mennyiségek esetén, valamint akkor van jelentősége, midőn a szulfonamidok mellett aminocsoporttal nem rendelkező más vegyületek is szerepelnek. Többnyire a diazotálásos meghatározás fotometriás változatát használjuk.

A helyi érzéstelenítő hatású *p-amino-benzoesav-észterek* ellenőrzésében néhány lényeges szempont miatt már igen jelentős szerep juthat a diazotálásos meghatározás gravimetriás és fotometriás módszereinek is. A kvantitatív diazotáláson alapuló analitikai eljárás részleteit ezért majd a p-amino-benzoesav-észterek ellenőrzésével együtt írjuk le.

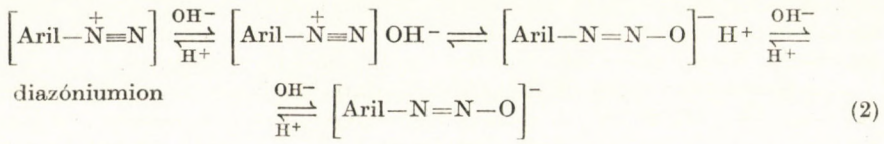
## A KVANTITATÍV DIAZOTÁLÁS ÉS KAPCSOLÁS FELTÉTELEI

A kvantitatív diazotálást gyengén savas közegben alkáli-nitrit-oldattal (salétromossav) végezzük. Ennek megfelelően a diazotálandó primer aromás aminból lehetőleg kis térfogatú (20—30 ml) sósavas oldatot készítünk. Lényeges, hogy az oldat még a fölöslegben vett nátrium-nitrit-oldat hozzáelegyítése után is savas maradjon. Ellenkező esetben a még el nem reagált amin, a már kialakult diazóniumsóval kis részben amino-azo-vegyületet képez. (A túlzott savfölösleg azonban nem célszerű.) A diazotáláskor a savas oldathoz jéghűtés közben, kis részletekben elegyítjük a (0,1 n) nátrium-nitrit-oldatot. Mivel ez a reakció időben játszódik le, a reagenst elegendő fölöslegben vesszük, és a diazotált oldatot a reagenssel egy ideig állni hagyjuk. Amennyiben a jéghűtést elhagyjuk, az eredmények kb. 1%-kal alacsonyabbak a számítottnál.

A kvantitatív diazotálásnál igen fontos a salétromossav fölöslegét eltávolítani. A visszamaradó nitrit fölöslege ugyanis nitrozálhatja a terméket, s így emiatt a folyamat máris nem kvantitatív. A nitrit fölöslegét csakis oly módon távolíthatjuk el, hogy a hőmérsékletre, reagensekre igen érzékeny diazóniumsó bomlást ne szenvedjen. E célra igen alkalmas a karbamid, mely alacsonyabb hőmérsékleten is viszonylag gyorsan reagál a nitrittel anélkül, hogy a diazóniumsóval reakcióba lépne (tehát a karbamid nagy fölöslegben is vehető). Szén-dioxid, nitrogén és víz, vagyis a továbbiak szempontjából teljesen indifferens és nagyobbrészt a rendszerből eltávozó gáz képződik:

$$CO\begin{matrix}NH_2\\NH_2\end{matrix} + N_2O_3 = CO_2 + 2\,N_2 + 2\,H_2O\,. \qquad (1)$$

A nitrit fölöslegének tökéletes eltávolítása után a diazóniumsót lúgos közegben kapcsoljuk a megfelelő fenol- vagy naftolszármazékkal (pl. 2-naftollal). Analitikai meghatározás esetén azonban a kapcsolási reakciónak is kvantitatíve kell lejátszódnia. Ezt úgy érhetjük el, hogy a diazóniumsót a kapcsolandó vegyület lúgos oldatával reagáltatjuk. Így a diazóniumsóból az azofesték, a lúgos fenol- vagy naftololdattal való elegyítéskor rögtön kvantitatíve képződik. Ellenkező esetben — vagyis ha előbb a diazóniumsó oldatát lúgosítjuk meg — a diazóniumsóból ún. syn-(normál-) diazotát képződik. Ez viszonylag gyorsan, anti-(izo-)diazotáttá alakul, mely kapcsolási reakcióra már csak igen nehezen vagy egyáltalában nem képes. A kvantitatív reakció érdekében a kapcsolás előtt a diazóniumsó-oldatot még erősen meg is kell hígítani. A hígítás a kapcsolási reakció sebességét nem csökkenti, csak a diazotát átrendeződési reakcióját szorítja háttérbe:



diazóniumion

diazotát

(2)

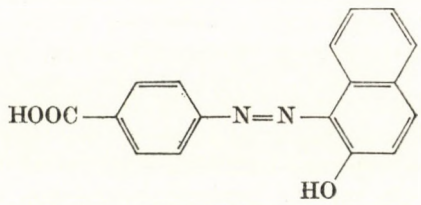


(normál) syn-diazotát

(izo)-anti-diazotát

(3)

Jellemző példaként említjük meg, hogy 100 ml 0,05%-os diazotált p-amino-benzoesav kb. $p_H$ = 12-es oldatban egy óra alatt teljesen antidiazotáttá alakult.



p-(2-hidroxi-1-naftil-azo)-benzoesav

(4)

A kapcsoláshoz a fenol- vagy naftolszármazékot aszerint kell megválasztani, hogy a meghatározást a továbbiak során fotometriás vagy súly szerinti módszerrel kívánjuk végezni. A fotometriás mérésekhez a gyengén lúgos oldatokat használjuk fel. Olyan esetekben, mikor a diazóniumcso-

portot tartalmazó aromás magon poláros csoport (COOH, $SO_3H$) nincsen, a jobb oldódás kedvéért a kapcsoláshoz eleve már fenol- vagy naftol-szulfonsavakat használunk. Ezeket úgy célszerű megválasztani, hogy a festék abszorpciós maximuma az 500 nm hullámhosszú fénytartományra essék (vagyis piros színű festékek képződjenek). Erre a célra a 2-naftol-szulfonsavak közül az R-só, vagyis a 2-naftol-3-6-diszulfonsav alkalmasabb, mint a G-só, a 2-naftol-6-8-diszulfonsav. A naftol-szulfonsavakkal való kapcsolásnál még arra is kell ügyelni, hogy csak teljesen tiszta készítményeket használjunk, mivel éppen az R-só-készítmények több-kevesebb G-sót is tartalmazhatnak szennyezésként. Több szempontból is igen előnyös tulajdonságú azofestékeket kapunk, ha a diazóniumsóhoz timolt kapcsolunk.

A súly szerinti meghatározásokhoz a képződött azofestéket izolálni kell. Ezért ilyen esetekben a 2-naftol rendszerint megfelelő a kapcsoláshoz. A lúgos azofesték oldatot átsavanyítva enyhe melegítésre jól szűrhető és mosható pelyhes csapadékként válik ki a sztöchiometrikus összetételű azofesték, amely általában 100°-on bomlás nélkül szárítható.

A kvantitatív azofestékképződésen alapuló eljárás megfelelő módosítással a fenolok, általában az aromás hidroxivegyületek mérésére is alkalmas. Ez esetben nitritmentes diazóniumreagens, pl. diazotált szulfanilsav fölöslegével kapcsoljuk — teljesen az említett alapelvek szerint — a mérendő vegyületet, pl. a piridoxint, $B_6$-vitamint. Ennek a módszernek a részleteire a vitaminok vizsgálatánál, a 374. oldalon térünk ki.

### A p-AMINO-BENZOESAV-ÉSZTEREK MEGHATÁROZÁSA GYÓGYSZERKÉSZÍTMÉNYEKBEN

E vegyületcsoport tagjai közül az alkil-amino-alkoholok p-amino-benzoesav-észterei savakkal (sósav) protonfelvétellel kvaterner ammóniumsókat képeznek, s vízben jól oldódnak. A bázis viszont vízben igen rosszul oldódik, és kloroformmal könnyen kirázható. Így az említett típusú helyi érzéstelenítők az alkaloidsókhoz hasonlóan is meghatározhatók. Sőt az észterkötés bomlékonysága miatt más nem bomlékony alkaloidokat is meg tudunk határozni a helyi érzéstelenítők mellett. Ennek részleteivel az Alkaloidok c. fejezetben foglalkozunk (241. old.).

A p-amino-benzoesav-észterek aromás magjának brómszubsztitúciós reakciója analitikailag csak egyes esetekben értékesíthető, mert gyógyszerkeverékek vizsgálatára már ritkán alkalmas. Az esetek zömében a kísérő hatóanyagok, kenőcsök, kúpok esetében pedig az alapanyagok is fogyasztanak brómot.

A kvantitatív diazotáláson alapuló eljárás igen jó meghatározási lehetőségeket nyújt a p-amino-benzoesav-észtereket tartalmazó összetett készítmények ellenőrzésében is. A meghatározáshoz azonban a p-amino-benzoesavat izolálnunk kell, mivel az egyébként is bomlékony észtervegyületek bomlástermékei a diazotálásos reakciót nagymértékben zavarják. A p-amino-benzoesav izolálásához ezeket az észtervegyületeket először elszappanosítjuk. Lúgos oldatukat forralva e vegyületek alkohol-, alkil-amino-alkohol-komponensei a vízgőzzel eltávoznak. Fontos tudni, hogy a p-amino-benzoesav savas közegben vízgőzzel szintén illékony, de lúgos

közegben már nem. Ezért valamennyi tisztítási művelet során erre tekintettel kell lennünk, és a p-amino-benzoesavat tartalmazó oldatokat csakis meglúgosítva szabad forralni. Az elszappanosítás után — mivel a képződött p-amino-benzoesav mind lúgos, mind savas közegben vízben jól oldódik — részben lúgos, részben savas oldatból a kísérőanyagokat (zsírsavak, alkaloidok stb.) rázzuk ki kloroformmal. A p-amino-benzoesavat ugyanis csak $p_H = 3{,}3 - 3{,}5$ savasságú oldatból lehet extrahálni izo-propanol—kloroform oldószereleggyel. (Éterben is már kissé oldódik a p-amino benzoesav, de csak erősen kénsavas közegből lehetne kirázni.)

A kloroformos extrakcióval megtisztított p-amino-benzoesav oldatából a vizes fázisban oldódott kloroform nyomait lúgos közegből nem forralhatjuk ki, mert a kloroform az aminokkal illékony és nem diazotálható izo-nitrilt képez:

$$\text{Aril}-NH_2 + CHCl_3 + 3\ OH^- = \text{Aril}-NC + 3\ H_2O + 3\ Cl^-. \qquad (5)$$

Emiatt és a p-amino-benzoesav illékonysága miatt a kloroformtartalmú oldatot gyengén savasan és erősen meghígítva (kb. 100 ml) forraljuk rövid ideig. A kloroformmentes oldat szükség esetén *lúgosan* már szárazra is párologtatható.

A teljesen megtisztított és izolált p-amino-benzoesavat kvantitatív diazotálást követő azofesték-képződés alapján határozzuk meg. A képződött azofesték mennyiségét fotometriás és gravimetriás módszerrel mérhetjük.

*Gyógyszerkészítmények előkészítése a kvantitatív diazotáláshoz*

Az ellenőrzésre kerülő gyógyszermintából kb. 0,02—0,10 g p-amino-benzoesav-észternek megfelelő mennyiséget 100 ml-es lombikba mérünk. Amennyiben a készítmény vízben jól oldódó anyagokat (cukrok) vagy kloroformban oldhatatlan anyagokat (talkum, kakaópor) is tartalmaz, úgy az észtert alkohollal, éterrel vagy kloroformmal oldjuk ki, és az oldószert hideg levegőárammal elűzzük. (A fontosabb helyi érzéstelenítők oldékonyságáról a 4. táblázat adatai tájékoztatnak.)

4. táblázat

| 1 g anyag oldásához szükséges oldószermennyiség (g) | | | |
|---|---|---|---|
| anyag | kloroform | 90%-os etanol | éter |
| Norkain | 3 | 4 | 5 |
| Prokainium-klorid | 450 | 7 | nem oldódik |
| Tetrakainium-klorid | 31 | 6 | nem oldódik |

A p-amino-benzoesav-észtereken kívül más elszappanosítható anyagokat is tartalmazó mintát először 10—15 ml 1%-os sósavval visszafolyóhűtővel ellátott lombikban élénken forraljuk. A lehűtött oldathoz a hűtőn át 10%-os nátronlúgot csurgatunk 1—2 ml fölöslegben, és fél órán át forraljuk az elegyet. Az elszappanosítás befejeztével —

amennyiben a p-amino-benzoesav megtisztítása szükségesnek látszik (zsírsavak, alkaloidok stb.) —, a lehűtött elegyet kevés vízzel és mintegy 20 ml kloroformmal rázótölcsérbe visszük. Először a lúgos közegből kirázható bázikus anyagokat távolítjuk el, 1-szer 20 ml, majd 4-szer 10—10 ml kloroformmal kirázva. A bázikus anyagok eltávolítása után a vizes oldatot sósavval megsavanyítjuk, és ugyancsak 1-szer 20 ml, majd 4-szer 10—10 ml kloroformmal a savanyú közegből kirázható anyagokat is eltávolítjuk. A lúgos kirázásnál kapott és egyesített kloroformos részleteket 3-szor 10—10 ml, 1—2 csepp 10% nátronlúggal meglúgosított vízzel kimossuk, majd az egyesített lúgos mosófolyadékot 10—10 ml kloroformmal visszarázzuk. Ugyanígy járunk el a savanyú közegből kirázott kloroformos oldatokkal is. Ez esetben 3-szor 10—10 ml, 1—2 csepp 10%-os sósavval megsavanyított vízzel mossuk a kloroformos oldatot. A savanyú és lúgos mosófolyadékokat a p-amino-benzoesavat tartalmazó vizes oldattal egyesítjük. Az oldatot kis vattapamaton át 200 ml-es főzőpohárba szűrjük, s térfogatát 100 ml-re egészítjük ki. A főzőpoharat lyukas óraüveggel lefedjük, s az oldatot 5 percig élénken forraljuk (horzsakő), hogy a kloroform utolsó nyomai is eltávozzanak. A savas oldatot ezután lehűtjük (az óraüveget is leöblítjük), s egy csepp metilvörös indikátorral elegyítve, az oldatot lesemlegesítjük, majd 1 ml 10%-os nátronlúg-fölösleggel elegyítve, vízfürdőn szárazra párologtatjuk. (Amennyiben a kísérőanyagoktól nem kell a p-amino-benzoesavat megtisztítani, úgy elegendő a mintát vagy a kioldott észtervegyületet 1 ml 10%-os sósav és 20 ml víz elegyében oldani. Az oldatot 2 ml 10%-os nátronlúggal meglúgosítjuk, fél óráig vízfürdőn tartva az észtert elszappanosítjuk, végül pedig az elegyet szárazra párologtatjuk.)

*Diazotálás és kapcsolás*

A szárazmaradékot 5 ml vízben oldjuk, megsavanyítjuk, s még 1 ml 10%-os sósav feleslegével elegyítjük. A savas oldatot kis vattapamaton nagyobb (600 ml-es) főzőpohárba szűrjük, térfogatát mintegy 30 ml-re egészítjük ki, és olvadó jég közé állítjuk. Amikor az oldat már 2—3°-ra lehűlt, 10 ml kb. 0,1 n $NaNO_2$-oldattal kis részletekben elegyítjük (diazotálás), s öt percig állni hagyjuk. Öt perc elteltével a diazotált oldathoz 1—2 g karbamidot szórunk, s azzal félórán át még az olvadó jég közt, majd egy órán át szobahőmérsékleten hagyjuk állni. Az elegyet ez alatt az idő alatt többször fölkeverjük, és esetleg a pohár gőzterébe levegőt fúvunk, hogy a gáztermékek eltávozzanak. Az is sietteti a bomlástermékek távozását, ha az oldaton hidrogéngázt buborékoltatunk át. Amikor az oldat már a kevergetéskor nem pezseg, vagyis nitritmentes, vízzel mintegy 500 ml-re hígítjuk. (Az oldat 100 ml-enként kb. 0,02 g p-amino-benzoesavat tartalmazzon.)

A kapcsolási reakcióhoz közben 0,1 g tiszta 2-naftolt oldunk 3 ml 10%-os nátronlúg és 17 ml víz elegyében. Ezt a reagenst az előzők szerint előkészített és nitritmentes oldathoz elegyítjük, s negyed órán át állni hagyjuk.

*A 2-naftollal képződött azofesték spektrofotometriás mérése*

A spektrofotometriás meghatározáshoz a képződött azofestékből mérőlombikban lúgos törzsoldatot készítünk. Ezután fotometriás kiértékelésre alkalmas töménységű oldatokkal először az abszorpciós maximum helyét mérjük ki, majd az itt leolvasott extinkcióból kalibrációs görbe segítségével a p-amino-benzoesav mennyiségét megállapítjuk.

*A 2-naftollal képződött azofesték gravimetriás mérése*

A súly szerinti meghatározás céljára a piros festékoldathoz 3 ml 10%-os sósavat öntünk, s a csapadékossá váló elegyet vízfürdőn a csapadék tömörüléséig melegítjük. A szűredék színtelen és átlátszó, ha helyesen dolgoztunk. Amennyiben a szűredék sárgás, úgy ez a visszamaradt nitritfölösleg hatására képződött nitrozovegyületektől származik.

A kicsapódott festéket G 3-as üvegszűrős tégelyre szűrjük, s 50 ml 1 csepp 10%-os sósavval savanyított forró, majd 1 csepp 10%-os sósavval megsavanyított 50 ml hideg vízzel mossuk, s 2 órán át 100°-on szárítjuk.

(1 mg csapadék 0,5652 mg norkaint, 0,9333 mg prokainium-kloridot, 0,6612 mg p-amino-benzoesav-izo-butilészter jelent.)

*A timollal képződött azofesték spektrofotometriás mérése*

A fotometriás meghatározás céljára a kapcsolási reakcióhoz 2-naftol helyett előnyösebb timolt használni. A timol, ellentétben a 2-naftollal, nem oxidálódik olyan könnyen. Így a reagens fölöslege nem szenved bomlást, a fotometriás mérésre kerülő oldat nem lesz opálos, zavaros. A timollal képződött festékek abszorpciós maximuma általában a 420—470 nm sávra esik. A módszer különösen kis mennyiségű szulfonamidok, továbbá a p-amino-benzoesavak szabad p-amino-benzoesav-tartalmának meghatározásához alkalmas.

A meghatározáshoz kb. 20—200 μg p-amino-benzoesav-mennyiségnek megfelelő és előzetesen már lúgos forralással elszappanosított p-amino-benzoesav-észtert 100 ml-es mérőlombikban 2,5 ml 10%-os sósavval megsavanyítunk. Az olvadó jég között lehűtött oldathoz 5 ml 0,5%-os nátrium-nitrit-oldatot csurgatunk, s 5 percig diazotáljuk. A diazotált oldatot a jeges vízből kivéve, a nitrit feleslegének elbontása céljából kb. 1 g karbamiddal elegyítjük, majd negyed órán át élénken rázogatjuk. A gázfejlődés megszűntével 1 ml 10%-os nátrum-hidroxid-oldattal frissen készült 0,5%-os timololdatot és 5 ml 10%-os nátrium-hidroxid-oldatot öntünk a nitritmentes diazotált oldathoz. A narancssárga színű azofesték oldatát 10 perc múlva 100 ml-re kiegészítjük, és az oldat relatív extinkcióját 450 nm hullámhosszon fotometriásan mérjük. Összehasonlító oldatként a reagensek teljesen színtelen elegyét használjuk. A mennyiségi meghatározást analitikai

tisztaságú p-amino-benzoesavból azonos módon előállított azofesték hígítás-sorozattal felvett kalibrációs görbe alapján végezzük.

A *szulfonamidokat* — kivéve a szulfotiokarbamidot — szintén ezzel a módszerrel ellenőrizhetjük. A meghatározáshoz 50—300 μg szulfonamidtartalomnak megfelelő mennyiségeket használunk fel. A képződött azofesték abszorpciós maximuma 470 nm-nél van.

A kvantitatív diazotáláson alapuló módszer számos gyógyszerkeverék ellenőrzésében bizonyult alkalmasnak. Így külön kiemelnénk néhány készítményt, mint pl. egy norkaintartalmú kenőcsöt, mely a vazelin- és lanolin-alapanyagok mellett, a 2,3% norkainon kívül bórsavat, mentolt, kámfort, eukaliptolt, ólomecetet és etanolt tartalmazott. Előkészítő és tisztító eljárásként az elszappanosítást követően a megsavanyított oldat savas kloroformos kirázása elegendőnek bizonyult.

Az elszappanosítás utáni savas és lúgos kloroformos kirázás felelt meg olyan tablettázott készítmény előkészítéséhez, mely kb. 1% norkain mellett fenacetint, borsosmenta-olajat, eukaliptolt, valamint cukor- és kakaóport, továbbá talkumot tartalmazott.

## A p-AMINO-BENZOESAV-ÉSZTEREKET TARTALMAZÓ KÉSZÍTMÉNYEK BOMLÁSTERMÉKEINEK VIZSGÁLATA

A p-amino-benzoesav-észterek bomlékonysága miatt, főleg injekciós készítmények ellenőrzésénél olyan vizsgálatok is szükségesek, melyek a bomlástermékekre és a bomlott anyag mennyiségének megállapítására is kiterjednek. Injekciós, infúziós oldatokban ugyanis — rendszerint az ampullaüveg alkálileadása következtében — néha már a sterilezéskor megindulhat a bomlás. Az észtervegyület bomlásakor képződő termékek közül a p-amino-benzoesav rendszerint teljes mennyiségben megtalálható az oldatban. Vagyis ennek a komponensnek az alapján végezve a meghatározást, a készítmény nem kifogásolható. Viszont, ha a bomlott készítményből lúgos desztillációval (199. old.) a felszabaduló alkil-amino-alkoholt határozzuk meg (pl. prokain esetében), ennek mennyisége már nem fog a számítottal megegyezni, hacsak az ampulla felnyitását kellő körültekintéssel nem végeztük. Hasonlóképpen, ha gyengén lúgos oldatból az alkaloid-meghatározással analóg módon kloroformmal kirázzuk a prokainbázist, majd ezt sav-bázis-titrálással határozzuk meg, úgy ez esetben már csak a bomlatlan prokain mennyiségét kapjuk meg. A p-amino-benzoesav-csoportra kialakított diazotálásos meghatározás tehát bomlott készítmények vizsgálatára csak különleges előkészítés után és megfelelően összeválogatott egyéb vizsgálatokkal együtt alkalmas.

A készítmény megfelelő mennyiségű részletéből — kis lakmuszpapír szeletkét használva jelzőként ammóniával éppen meglúgosítva — 3—4-szer 20—20 ml kloroformmal kirázzuk a szabaddá váló és bomlatlan prokainbázist. Az elbomlott prokainból képződő p-amino-benzoesav ez esetben a vizes fázisban marad, s ennek mennyiségét a diazotálásos módszerrel — többnyire a fotometriás változattal — határozhatjuk meg. Az elbomlott vegyületből származó alkil-amino-

-alkohol a bomlatlan prokainbázissal együtt a kloroformos oldatba kerül. A kloroform ledesztillálásakor az alkil-amino-alkohol az átdesztilláló kloroform első részleteivel távozik. Hasonlóan az alkaloidok meghatározásához (236. old.), ez esetben is a kloroformnak csak a zömét desztilláljuk le, majd az utolsó kloroformrészleteket már az ismert mennyiségű 0,1 n sósav vagy 0,02 n kénsav mérőoldat hozzáelegyítése után forraljuk el. A sav fölöslegének visszamérésével a bomlatlan prokain mennyiségét határoztuk meg. Eme alkáli-acidimetriás meghatározás után a megtitrált oldatot a bomlatlan prokainnal egyenértékű p-amino-benzoesav diazotálásos meghatározására is felhasználhatjuk.

Célszerű még újabb mintából az összes p-amino-benzoesav-tartalmat is megállapítani. Ugyancsak külön bemérésből lúgos desztillációval a dietil-amino-etanol teljes mennyiségét is meghatározzuk.

A leírtak szerint összeállított analízis eredményeiből — melyek közt szerepel egyrészt az összes p-amino-benzoesav, vagyis az eredeti prokaintartalom; a bomlatlan prokaintartalom, éspedig bázikussága és p-amino-benzoesav-tartalma alapján; a bomlott prokain p-amino-benzoesav-tartalma alapján; továbbá a dietil-amino-etanol összes mennyisége — tiszta képet kaphatunk a vizsgált készítmény (pl. prokain-adrenalin injekciók bomlottsági fokáról.

## VÁZLAT

### bomlott prokainium-klorid-oldat vizsgálatára

A bomlott oldatban lehetnek:

bomlatlan prokainium-klorid; p-amino-benzoesav (a bomlott prokainból); dietil-amino-etanol (a bomlott prokainból);

↓

Gyengén lúgos oldatból ($NH_4OH$) kloroformos kirázás:

↓ Vizes fázis:
*p-amino-benzoesav* (a bomlott prokainból)
↓
*Meghatározás:*
diazotálással

↓ Kloroformos fázis:
*bomlatlan prokainbázis*,
*dietil-amino-etanol* (a bomlott prokainból)
és
*ammónia*
(a reagens fölöslege)
↓
*Desztilláció:*
(a kloroform 4/5 részét)

↓ Desztillátum
*dietil-amino-etanol* (a bomlott prokainból)
*ammónia*
(a reagens fölöslegéből)

↓ Kloroformos oldat
*bomlatlan prokain*
↓
*Meghatározás:*
sav-bázis-méréssel
*Titrálás után lúgos hidrolízis*
p-amino-benzoesav
Meghatározás diazotálással

## DIAZOTÁLÁSOS MEGHATÁROZÁSOK ELŐZETES HIDROLÍZIS, ILLETVE REDUKCIÓ UTÁN

A primer aromás aminocsoport kvantitatív diazotáláson és azofestékképzésen alapuló meghatározása olyan vegyületek vizsgálatára is kiterjeszthető, melyeken csak előzetes hasítás, vagy erélyes redukció hatására alakul ki szabad primer aminocsoport.

*a)* A *lidokain*, 2,6-dimetil-α-dietil-amino-acetanilid bomlatlan állapotban nem rendelkezik szabad primer aromás aminocsoporttal. Híg sósavval főzve viszont dietil-amino-ecetsavra és 2-amino-metaxilolra hidrolizál. Így a készítmény előzetes dezacileződés után már diazotálást követő azofestékképzéssel mérhetővé válik. A dezacileződés a készítmény bomlásakor is végbemegy. Mivel ez a bomlás egyben aminképződéssel is jár, a készítmények bomlottságát is azok 2-amino-metaxilol-tartalma alapján a diazotálásos meghatározással lehet megmérni.

*b)* A *tetrakain* esetében csak a butilcsoport előzetes lehasítása után válik szabaddá a diazotálásra alkalmas primer aromás aminocsoportja. Ilyen jellegű bomlás sterilezéskor is felléphet.

*c)* A *folsav* (pteroil-glutaminsav) cinkporral savas közegben reagáltatva, pteridinre és p-amino-benzoil-glutaminsavra bomlik. A p-amino-benzoil-glutaminsav szabad, primer aromás aminocsoportja révén már diazotálható, illetőleg azofestékké alakítható. A 2-naftollal képzett azofesték relatív extinkcióját 470 nm hullámhosszon mérhetjük a reagensekből álló összehasonlító oldattal szemben.

*d)* *Aromás nitrovegyületek* savas közegben fémcinkkel (cinkpor) redukálva primer aromás aminokká alakíthatók. Utóbbiak pedig már a diazotáláson alapuló módszerekkel meghatározhatók.

Ezen az elven felépülő eljárással határozható meg pl. a p-nitro-fenil-dietil-foszfát (Chinorto) is.

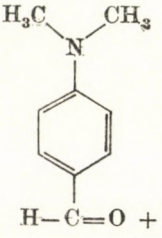
Az alapanyag meghatározásához etanolos törzsoldatot készítünk, melyből kb. 5 mg p-nitro-fenil-dietil-foszfátnak megfelelő mennyiséget mérünk 50 ml-es mérőlombikba. Az oldat térfogatát szükség esetén etanollal 10 ml-re egészítjük, majd 10 ml vízzel, 4 ml 10%-os sósavval és 0,5 g cinkporral elegyítjük. A cinkporral kb. fél óráig állni hagyjuk, időnként rázogatjuk. Ezután a lombikot vízzel jelig töltjük, s az oldat tisztájából 3,00 ml-t 100 ml-es mérőlombikba mérünk. (Szükség esetén a zavaros oldatot előzetesen meg is szűrhetjük.) Az oldatot 2 ml 10%-os sósavval elegyítjük, olvadó jégben lehűtjük, majd 5 ml 0,5%-os nátrium-nitrit-oldattal 5 percig diazotáljuk. A nitrit feleslegét 1 g karbamiddal bontjuk el (20 percig rázogatjuk vele). A nitritmentes oldathoz 1 ml 10%-os nátrium-hidroxid-oldattal készített 0,5%-os timololdatot és 5 ml 10%-os nátrium-hidroxid-oldatot elegyítünk. Az azofestéktartalmú oldatot tíz perc múlva 100 ml-re kiegészítjük, és két óra múlva 470 nm hullámhosszon az oldat relatív extinkcióját megmérjük. Az összehasonlító oldat a reagenseket tartalmazza.

A p-nitro-fenil-dietil-foszfátot a paraffinolajos oldatából (szem-

cseppek)100 ml-es becsiszolt dugós Erlenmeyer-lombikba 20 ml 25%-os etanollal 20 percig rázógéppel rázva vonjuk ki. (A 0,017%-osból 10 g-ot, a 0,033%-osból 5 g-ot mérünk be.) A paraffinolajos oldattal képződött emulziót tömött szűrőpapír szűrőre öntjük. Először az etanolos oldat csepeg le, melyet pár csepp 10%-os sósavat tartalmazó 100 ml-es mérőlombikban fogunk fel. Ezután lassan a paraffin is kezdene átszivárogni. A tölcsér tartalmát ilyenkor visszajuttatjuk a lombikba, s a kirázást újabb 20 ml 25%-os etanollal megismételjük. Az etanolos kivonathoz 8 ml 10%-os sósavat és 1 g cinkport juttatunk, s fél óráig állni hagyjuk, redukáljuk. Ezután a lombikot vízzel jelig töltjük, majd az oldat tisztájából 10,00 ml-t használunk fel a diazotáláshoz. (Amennyiben az oldat a lúgos timololdat hozzáadása után az oldatban levő cinkionok miatt megzavarosodna, még a diazotált oldat felhígítása előtt 0,15 g kálium-cianiddal elegyítjük.)

## PRIMER AROMÁS AMINOK FOTOMETRIÁS MEGHATÁROZÁSA DIMETIL-AMINO-BENZALDEHIDDEL

A primer aromás aminok, mint a p-amino-benzol-szulfonamidok, valamint dezacetilezés után a fenacetin, acetanilid, a dimetil-amino-benzaldehiddel kondenzációs reakcióban színes termékké alakulnak:




(6)

A színes termék fotometriás mérésére $p_H = 1{,}6-3{,}4$ kémhatású 40—50 v/v %-os etanolos oldatok alkalmasak. Az abszorpciós maximum 450 nm-nél jelentkezik.

### IRODALOM

1. Varga E.: Disszertáció. Tudományegyetem, Budapest 1946. — 2. Schulek, E.—Flóderer, I.: Gravimetrische Bestimmung von Esterabkömmlingen der p-Aminobenzoesäure mit besonderer Berücksichtigung des Anästhesins und Novocains in Gegenwart von Fremdsubstanzen. Z. anal. Chem. **102,** 186 (1935). — 3. Flóderer I.: A p-aminobenzoesav észterszármazékainak gravimetriás meghatározása idegen anyagok jelenlétében. (Különös tekintettel az anaesthesinre és novocainra.) Magy. Gyógysz. Tud. Társ. Ért. (Acta Pharm. Hung.) **11,** 200 (1935). — 4. Vastagh G.—Zöllner Gy.-né: A novokain-készítmények bomlásáról. Magy. Kém. Folyóirat **56,** 356 (1950). — 5. Vastagh G.—Zöllner Gy.-né: A novokain bomlásáról II. Magy. Kém. Folyóirat **57,** 362 (1951). — 6. Vastagh G.—Zöllner Gy.-né: A pantokain készítmények bomlásáról. Magy. Kém. Folyóirat **59,** 362 (1953). — 7. Zöllner-Iván É.: Anilin, mint a novokain-készítmények bomlásterméke. Magy. Kém. Folyó-

irat **60,** 175 (1954). — 8. ZÖLLNER-IVÁN É.: A p-aminobenzoesav és néhány hasonló vegyület kolorimetriájáról. Acta Pharm. Hung. **25,** 108 (1955). — 9. ZÖLLNER-IVÁN É.—VASTAGH G.: Szulfonamidok fotometriás meghatározása. Acta Pharm. Hung. **27,** 108 (1957). — 10. ZÖLLNER-IVÁN É.: A xilokain bomlásáról. Acta Pharm. Hung. **34,** 49 (1964). — 11. ZÖLLNER-IVÁN É.: A tetrakain bomlásáról. Acta Pharm. Hung. **34,** 145 (1964). — 12. KERÉNYI I.: A folsav (pteroilglutaminsav) meghatározásáról gyógyszeres készítményekben. Magy. Kém. Folyóirat **59,** 45 (1953). — 13. SCHULEK, E.—VASTAGH, G.: Bestimmung des salzsauren Novokains und des salzsauren Kodeins nebeneinander. Arch. Pharm. **266/38,** 452 (1928). — 14. SCHULEK E.—VASTAGH G.: A novocain és codein meghatározása egymás mellett. Magy. Gyógysz. Tud. Társ. Ért. (Acta Pharm. Hung.) **4,** 188 (1928). — 15. RÓZSA P.: Néhány aromás primér amin-csoportot tartalmazó gyógyszer kolorimetriás meghatározása poralakú gyógyszerkeverékekben. Acta Pharm. Hung. **28,** 1 (1958).

# SAV-AMIDOK MEGHATÁROZÁSA

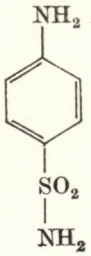
## SAV-AMID CSOPORT NITROGÉNTARTALMÁNAK MEGHATÁROZÁSA SZELEKTÍV KÉNSAVAS HIDROLÍZIS UTÁN

A Kjeldahl-féle módszerrel a különböző típusú nitrogéntartalmú funkciós csoportokkal rendelkező vegyületeknél csupán az összes nitrogéntartalmat tudjuk megállapítani. Ezért ha a nitrogéntartalmú heteroaromás magon szubsztituált oldallánc is tartalmaz nitrogént, a tömény kénsavas hidrolízissel az esetek nagy részében valamennyi nitrogéntartalmú csoport kvantitatíve ammóniumsóvá alakul, s ezeket együttesen mérjük. A tömény kénsavas hidrolízis hatására a különböző nitrogéntartalmú csoportok azonban nem egyforma sebességgel alakulnak ammónium-szulfáttá. Így pl. a ciklikusan kötött nitrogénnél ez a reakció mindig kisebb sebességű, mint az alifás kötésű nitrogénnél. Emiatt a különböző típusú nitrogéntartalmú csoportokkal rendelkező vegyületek „kjeldahlozása" a kénsav mennyiségétől, a roncsolás idejétől függően szolgáltat a számított nitrogéntartalommal egyező vagy nem egyező eredményeket. Ezt a bizonytalanságot számos esetben a nitrogéntartalmú vegyület és a tömény kénsav arányának helyes megválasztásával, hosszabb ideig tartó roncsolással ki lehet küszöbölni. A mikromódszer éppen az ilyen esetekben előnyös.

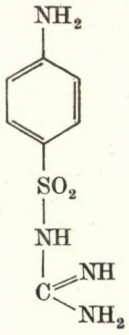
Bár a heterociklusosan kötött nitrogéntartalmú csoportok és az alifás nitrogéntartalmú csoportok kénsavas hidrolízisének sebessége eléggé különböző, tömény kénsavval főzve (kjeldahlozás) a két folyamat mégsem különíthető el egymástól. A kénsav töménységének, s ezzel együtt az oldat forráspontjának a lecsökkentésével azonban a kénsavas hidrolízis már szelektívvé tehető. Főként a sav-amidokat lehet híg kénsavas forralással, a sav-amid $NH_2$-csoportjának viszonylag könnyű és gyors lehasadása miatt szelektíve hidrolizálni. Ezeket a kísérleteket természetesen visszafolyóhűtővel ellátott rendszerben kell végezni, különben a kénsav betöményedik.

Az aromás szulfonsav-amidok, mint pl. a kemoterápiás készítmények között szereplő p-amino-benzol-szulfonil-amid, 70%-os kénsavval 1 órán át főzve (visszafolyóhűtő) szulfanilsavra és ammónium-szulfátra bomlanak. Ily módon a sav-amid-nitrogén és a primer aromás amino-nitrogén különkülön meghatározható. A kénsavas hidrolízis után meglúgosítva az oldatot,

a ledesztillált ammóniából, illetőleg alkil-aminból a sav-amid nitrogénjének mennyiségét lehet megállapítani. Ugyanilyen módon 70%-os kénsavval szelektíve bontható a szulfoguanidin is.

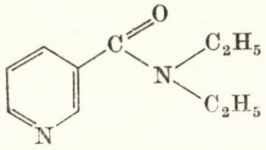


Szulfanilamid
p-amino-benzol-szulfonil-amid
(1)

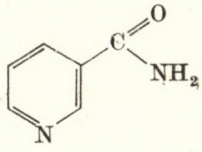


Szulfoguanidin
p-amino-benzol-szulfonil-guanidin
(2)

Heteroaromás karbonsav-amidok, mint a piridin-3-karbonsav-dietil-amid (niketamid) már 50%-os kénsavval főzve is elhidrolizál, a piridin bomlása nélkül. A desztillációt követő dietil-amin-meghatározásnál ez esetben a piridin nitrogénjét tehát nem mérjük. A piridin-3-karbonsav-amid (nikotin-amid) már 10—20%-os kénsavval is bontható.

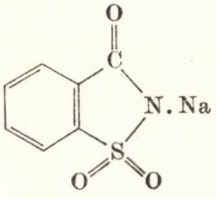


Niketamid
pi ridin-3-karbonsav-dietil-amid
(3)

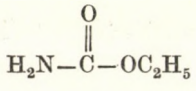


Nikotinamid
piridin-3-karbonsav-amid
(4)

A könnyen hidrolizálható anyagok közé tartozik a szacharin is (o-benzoesav-szulfimid-Na), mely már 20%-os kénsavval is elbontható.



Szacharimid
o-benzoesav-szulfimid-Na
(5)



Uretán
karbaminsav-etilészter
(6)

Gyógyszervizsgálati szempontból igen jelentős az *etil-uretán* szelektív hidrolizálhatósága. Már 40% kénsavval főzve is kvantitatíve ammónium-

sóvá alakul. E módszer főként azért értékes, mert ezzel az uretán más nitrogéntartalmú vegyületek mellett is mérhető. Az uretán ugyanis mint liotrop anyag gyakran szerepel gyógyszeres készítményekben. Ha az uretánra vizsgálandó gyógyszeres keveréket visszafolyóhűtővel ellátott lombikban 40%-os kénsavval kb. egy óráig melegítjük, csak az uretán hidrolizál. A végzett kísérletek szerint amidopirin, fenil-etil-barbitursav, teobromin, kinin, koffein még nagyobb mennyiségben sem zavarja a meghatározást. A diallil-barbitursav, bróm-aceto-karbamid, valamint a bróm-valero-karbamid, amennyiben ezeknek a mennyisége az uretán mennyiségének a kétszerese (ami a gyakorlatban ritka), e meghatározásnál többletet okoznak. Tekintettel arra, hogy ez a meghatározás tulajdonképpen a különböző stabilitású nitrogénvegyületek kénsavas bomlásának eltérő sebességén alapszik, lehetőleg kis mennyiségekkel kell a meghatározást végezni, mert csakis így fokozható fel az uretán hidrolízisének sebessége az aránylag híg kénsavas oldatban. A felsorolt más nitrogéntartalmú vegyületek közismerten nehezen „kjeldahlozhatók", vagyis még tömény kénsavtól is csak huzamosabb forralás közben alakulnak ammóniumsóvá. Az uretánnak ez a *szelektív hidrolízise* azonban csak mikroméretben ad megfelelő eredményt.

A meghatározandó uretántartalmú gyógyszerkészítmények javarészt meglehetősen magas (sokszor 40%) uretántartalmú injekciós oldatok, ritkábban mixtúrák. Ezekből az oldatokból megfelelő hígítással olyan oldatot készítünk, melynek 5 ml-e kb. 0,01 g etil-uretánt tartalmaz. Az oldat 5,00 ml-ét a csiszolatos desztilláló készülék 100 ml-es roncsolólombikjába mérjük (8. ábra, 143. old.). Az oldathoz 2 ml tömény kénsavat csurgatunk (az 5 ml vízzel így a töménység 40%), majd egy-két üveggyöngyöt dobunk a lombikba. A lombikra visszafolyóhűtőt szerelünk, s tartalmát egy órán át élénk forralásban tartjuk. (A csiszolatot cc. kénsavval kenjük meg.) A visszafolyóhűtő eltávolítása után a csiszolatot leöblítjük, a lombik tartalmát 40 ml vízzel felhígítjuk, és 2—3 csepp metilvörösoldattal megfestjük, kevés durva horzsakőport szórunk bele, és a desztilláló készülék feltétjével összeszereljük. A kénsavtól leöblített és szárazra törölt csiszolatokat legtisztább paraffinolajjal kenjük meg. Az ammónium-szulfáttá hidrolizált oldatból az ammóniát a nitrogénmeghatározásnál leírt módon a szedőlombikba pontosan lemért mennyiségű 0,02 n kénsavba desztilláljuk, a desztilláció befejeztével a sav fölöslegét 0,02 n lúggal visszatitráljuk (lásd 193. old.).

1,00 ml 0,02 n kénsav 1,782 mg etil-uretánt jelez.

## SZELEKTÍV GAZOMETRIÁS MÓDSZER KARBAMID MEGHATÁROZÁSÁRA

A következőkben ismertetésre kerülő eljárás nem hidrolízisen alapszik, de egy másik liotrop sajátságú vegyület, a karbamid szelektív meghatározására szolgál. A módszer a karbamid szelektív hipobromitos oxidációján alapszik:

$$3\,NaBrO + NH_2CONH_2 = N_2 + CO_2 + 2\,H_2O + 3\,NaBr. \qquad (1)$$

A reakciótermékek közül a nitrogén térfogatát mérjük, normál állapotra átszámítjuk, és ebből következtetünk a karbamid mennyiségére. Minthogy az oxidációt erősen lúgos közegben végezzük, a szén-dioxid így megkötődik, és a térfogatváltozást egyedül a fejlődő nitrogén fogja előidézni.

A meghatározáshoz a karbamidot tartalmazó készítményt kb. 1 cm ∅ üvegcsőből készült és kb. 1,5—2 cm magas talpas mérőedénykébe mérjük be, majd az edénykét 100 ml-es titrálólombikba állítjuk. A lombikba az edényke köré tölcséren keresztül frissen készült lúgos hipobromitoldatot öntünk, vigyázva arra, hogy a bemérőedénykébe az oldatból ne jusson. A lombikot ezután olyan egyfuratú dugóval zárjuk le, melynek a furatába kis üvegcsődarabkát helyeztünk, és ez gumicsövön át kapcsolódik egy eudiométercsőhöz. Amikor a készüléket ily módon összeszereljük, az eudiométercsőhöz tartozó nívóedény emelésével és süllyesztésével meggyőződünk, hogy a csatlakozások tökéletesen zárnak-e. Ezután leolvassuk az eudiométercsőben a zárófolyadék szintjét. Most a lombikot kissé megrázzuk, hogy a bemérőedényke feldűljön. A karbamid így érintkezésbe kerül a hipobromittal és az oxidáció folytán képződött nitrogéngáz élénk pezsgéssel távozik. A pezsgés megszűnte után ismét beállítjuk és leolvassuk a zárófolyadék szintjét. A mérést akkor végeztük helyesen, ha az oldat színe a reakció lezajlása után is még kissé sárgás marad (fölös hipobromit), és az eudiométercsőben a zárófolyadék szintje többszöri leolvasáskor sem mutat ingadozást.

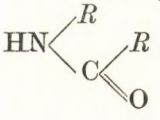
Az észlelt térfogatnövekedésből a karbamidtartalom már kiszámítható. (1 mól karbamidból 1 mól = 28 g $N_2$, vagyis 0° C-on és 1 atm nyomáson 22,41 l $N_2$ képződik.)

IRODALOM

1. Schulek E.: Gyógyszerészi chemiai vizsgáló módszerek, „A Magyar Gyógyszerkönyv IV. kiadásának ismertetése". Magy. Gyógysz. Tud. Társ. kiadása, Budapest 1934. 85—115. old. — 2. Schulek, E.—Gervay, W.: Über die quantitative Bestimmung des Urethans auch in Gegenwart von Amidopyrin, Theobromin, Coffein, Barbitursäure- und Carbamidderivaten. Z. anal. Chem. **102**, 275 (1935). — 3. Schulek, E.—Boldizsár, I.: Das p-Aminobenzosulfonamid und seine quantitative Bestimmung. Z. anal. Chem. **108**, 396 (1937). — 4. Schulek E.—Boldizsár I.: A p-aminobenzolsulfonamidok és annak quantitatív meghatározásáról. Acta Pharm. Hung. **13**, 179 (1937). — 5. Schulek E.—Szabó Z. L.: A kvantitatív analitikai kémia elvi alapjai és módszerei. Tankönyvkiadó, Budapest 1966. 564. old.

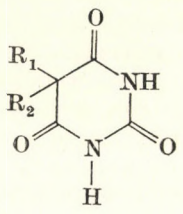
## AZ UREIDEK, PURINSZÁRMAZÉKOK ÉS SZEKUNDER SAV-AMIDOK MEGHATÁROZÁSA

A nitrogénen szubsztituált karbonsav-amidok, mint imidcsoporttal;

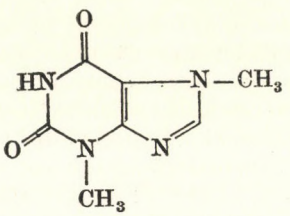


$R$ rendelkező vegyületek kifejezetten savi jellegűek. Ugyancsak

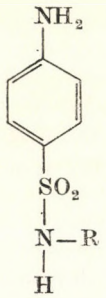
kifejezetten savi jellegűek a szekunder nitrogénen szubsztituált szulfonsav-amidok. Ilyen imid-csoportot tartalmazó gyógyszervegyületek a barbitursavak, továbbá a purinszármazékok, a szulfonamid-készítmények közül pedig a szulfonsav-amid nitrogénjén szubsztituált származékok, mint pl. a szulfadimidin, szulfa-metoxi-piridazin, szulfa-tiazol, szulfametil-tiazol stb.



barbitursavszármazék
(1)



purinszármazék (teobromin)
(2)



szulfonsav-amid-származék
(3)

Ezekben a vegyületekben a karbonilcsoport, illetőleg a szulfonsavcsoport elektronszívó hatása folytán válik a nitrogénhez kötődő proton mozgékonyabbá és disszociációra hajlamosabbá. Az imid-hidrogén eme tulajdonsága folytán az ilyen típusú vegyületek tehát gyenge savak, alkálisóik vízben jól oldódó vegyületek. A nehézfémek közül főleg ezüsttel, higannyal, rézzel szívesen képeznek rosszul disszociáló, többnyire rosszul is oldódó vegyületeket, és ez a reakció szintén savtermelő folyamat.

Az imidcsoporttal rendelkező vegyületeknek éppen az említett tulajdonságai analitikai célokra igen jól értékesíthetők. Etanolos vizes oldatban mint gyenge savak közvetlenül titrálhatók (lásd barbitálok, valamint egyes szulfavegyületek). Alkálivegyületeik (barbitál-Na) vízben lúgosan hidrolizálnak, s így ezeket alkalimetriásan lehet ellenőrizni.

Az imid-hidrogén és ezüstion közti reakciót a képződő rosszul disszociáló, többnyire oldhatatlan ezüstvegyület alapján csapadékos meghatározásokra lehet felhasználni (barbitálok). Mivel a reakció savtermelő folyamat, így a gyengébb savi disszociációjú sav-imideket is ezüstvegyületté alakítva savként mérhetjük (lásd teobromin, teofillin meghatározását a Boie-eljárással).

Egyes szulfavegyületeket az imidcsoportjukkal képződő oldhatatlan ezüstsójuk formájában a nem szubsztituált szulfonamidoktól el is lehet választani, ami összetett készítmények vizsgálatánál jól értékesíthető.

Az imidcsoportra épülő analitikai eljárások közül részletesen a barbitursavak, valamint a purinszármazékok analitikájával foglalkozunk.

# BARBITURSAVSZÁRMAZÉKOK IZOLÁLÁSA ÉS MEGHATÁROZÁSA GYÓGYSZERKEVERÉKEKBEN

Az imidcsoportú vegyületek közül a barbitursavszármazékok igen fontos nyugtató és altatószerek. Az egyes vegyületek viselkedését kémiai, főleg pedig gyógyhatás szempontból a $CH_2$-csoporthoz, valamint egyes esetekben a N-hez kapcsolódó szubsztituensek befolyásolják.

A barbitursav és sói (barbitálok) a gyógyászatban részben vegyileg egységes összetételű, azaz egyetlen hatóanyagot tartalmazó készítményként kerülnek felhasználásra. Emellett a magisztrális rendelésben, valamint számos gyógyszerkülönlegességben is szintén gyakran alkalmazzák más gyógyszerekkel együtt. (Pulvis analgeticus, Pulvis barbamidi compositus, Suppositorium analgeticum, Pulvis asthmalyticus, Solutio kalii jodati composita, Pulvis spasmalgeticus, Solutio brombarbitali, Pulvis sedans, Pulvis somniferens, Pilula brombarbitali stb.; Barbamidum, Belletoval, Belloid, Dorlotyn, Etoval, Hypnoval, Sevenal stb.) Ennek megfelelően az ellenőrzés tárgyát is az esetek nagy részében az egyes barbitálok (alapanyagok, tabletták) minősítése és meghatározása képezi. Erre a különböző gyógyszerkönyvek általában részletes utasításokat tartalmaznak. Lényegesen nehezebb feladat azonban a különböző gyógyszerkészítményekből a barbitálokat izolálni és meghatározni.

Az elválasztás és a meghatározás szempontjából e vegyületeknek egyaránt fontos funkciós csoportja a savi jellegű imidcsoport. Az imid-hidrogénnek kismértékű savi disszociációja folytán alkáliákkal szemben egybázisú savként viselkednek. Ezüstionokkal azonban — alkalmas $p_H$-viszonyok mellett — a barbitálmolekula mindkét NH-csoportjának H-je kicserélhető. Alkálisóik vízben jól oldódó lúgosan hidrolizáló kristályos vegyületek. Vizes oldataikból már szénsavtól is a szabad barbitursav válik ki, minthogy a barbitálok savi disszociációja még a szénsavnál is kisebb mértékű. A kiválott barbitursav az oldatból éterrel könnyen kirázható.

A gyógyszerkészítményekben a barbitálokkal gyakran együtt szereplő organikus savak, mint a szalicilsav, acetil-szalicilsav, fenil-cinchoninsav viszont a szénsavnál jóval erősebb savak, így ezek nátriumsóinak vizes oldatai szén-dioxid hatására nem bomlanak el. Ezért, ha az ilyen készítmények lúgos oldatait szén-dioxiddal telítjük, egyedül a barbitursavak szabadulnak fel és oldódnak ki éterrel.

A szén-dioxid a teobromint, illetőleg a teofillint is felszabadítja és kicsapja lúgos oldatukból. Utóbbiak közül azonban a teobromin éterben gyakorlatilag oldhatatlan (15°-on 1 sr. oldására 25 000 sr. éter szükséges), ellentétben a barbitálokkal, melyek éterben igen jól oldódnak. Már itt is megemlítjük, hogy a teofillin viszont 15%-os nátronlúggal oldhatatlan teofillin-nátrium-csapadék alakjában előzetesen kiszűrhető a teofillint is tartalmazó gyógyszerkeverékekből.

## A BARBITURSAV IZOLÁLÁSA SÓIBÓL SZÉN-DIOXIDDAL

A vizsgálati mintából kb. 0,05—0,20 g barbitálszármazéknak megfelelő mennyiséget mérünk be 100—150 ml-es rázótölcsérbe. A

bemért anyagot kb. 3 ml vízben oldjuk oly módon, hogy rázogatás közben az oldódásig cseppenként 10%-os nátrium-hidroxid-oldattal elegyítjük. (Fenil-cinchoninsav jelenlétében a vizes oldat térfogata 15 ml legyen.) Az oldathoz 1—2 csepp fenolftaleint elegyítünk, majd vékonyra kihúzott üvegcsövön keresztül addig vezetünk az oldatba szén-dioxidot, míg a folyadék piros színe eltűnik. A csapadékos elegyet 15—20 ml éterrel rázzuk össze. A különvált fázisok közül az alsó vizes fázist lombikba bocsátjuk, s az étert előre lemért súlyú lombikba szűrjük (zsírtalanított vattapamaton, melyet kevés vízmentes nátrium-szulfáttal fedtünk le). A rázótölcsérbe visszaöntött vizes oldat éteres kirázását még 4—5-ször megismételjük, míg a leszűrt éter kis részlete beszárítva maradékot már nem hagy. Az egyesített éteres oldatokat ledesztilláljuk és a visszamaradt barbitursavszármazékot 110°-on állandó súlyig szárítjuk és mérjük, majd az izolált barbitálszármazék olvadáspontját ellenőrizzük. Az olvadáspont szelektívebbé tehető, ha a barbitál xanthidrollal képezett molekulavegyületének mérjük az olvadáspontját (Baggesgard-Rasmussen).

Amennyiben a gyógyszerkeverék teofillint is tartalmaz, az eljárást azzal egészítjük ki, hogy az éter elpárologtatása után visszamaradt teofillintartalmú barbitursavszármazékot feloldjuk 2—3 ml 15%-os nátrium-hidroxid-oldatban. A teofillin-nátrium az adott lúgkoncentráció mellett csapadékként válik ki az oldatból. Egy napi állás után (lehetőleg jégszekrényben tartsuk) nátronlúggal átmosott kis vattapamaton leszűrjük a csapadékos folyadékot, és az edényt 3-szor 1 ml 15%-os nátrium-hidroxid-oldattal utánaöblítjük. (Szűrés céljára a legalkalmasabb a súlyanalitikai mérésekhez használatos Winkler-féle kehelytölcsér.) A teofillin eltávolítása után a lúgos szűredéket átsavanyítva a kiváló barbiturált éterrel rázzuk ki a már fentebb leírtak szerint.

Az ismertetett eljárásnál a teofillin okozta hiba lényegesen kisebb, mint a teobromin esetében. Egyébként a lúgos elválasztás után kapott teobromint vagy teofillint a szokásos Boie-eljárással mérhetjük. (Ennek részleteivel a purinszármazékoknál, a 221. oldalon foglalkozunk.)

### A DIETIL-BARBITURSAV MEGHATÁROZÁSA VIZELETBEN

Gyógyszerek felszívódásával, illetőleg kumulálódásával kapcsolatos vizsgálatoknál gyakran kerülhet sor a vizelet barbituráttartalmának meghatározására. E célra az alábbi munkamenet alkalmas.

A vizeletet borkősavval megsavanyítjuk, vízfürdőn sűrűre bepárologtatjuk, majd a maradékot vízzel felhígítva, a 7. ábrán látható kb. 100 ml-es centrifugaedénybe juttatjuk. A vizes oldatok térfogata ne legyen több 50 ml-nél. Az oldatokat 4—5-ször 50—50 ml ecetéterrel kirázzuk, majd lecentrifugáljuk. Az oldószert alkalmas szívócsővel leszívjuk, szűrjük, bepárologtatjuk, majd a maradékot éterrel kivonjuk. Az éteres oldatot 2 ml sósavval savanyított desztillált vízzel és 1 ml 10%-os bárium-klorid-oldattal elegyítjük, s jól összerázzuk. Az oldatból az étert ledesztilláljuk, majd a maradékot fenolftalein mellett 10%-os nátrium-hidroxid-oldattal erősen átlúgosítjuk. A csapadékos elegyet papírszűrőn ismét a centrifugaedénybe szűrjük, a lombikot és a szűrőt öt ízben utánaöblítjük (1 ml víz + 1—2 csepp 10%-os nátronlúg). A szűre-

dékbe vékonyra kihúzott üvegcsövön át szénsavat áramoltatunk elszínteleneedésig. Ezután az elegyből a szabaddá vált barbiturált éterrel rázzuk ki az előzőkben már leírtak szerint.

A kioldáshoz azért használunk ecetétert, hogy ezzel a vizeletben nagy mennyiségben levő karbamidot a borkősavas vizes fázisban tartsuk vissza. A bárium-kloriddal egyrészt az átkerült szulfátot csapjuk le, másrészt a lúgosításkor keletkező bárium-hidroxid-csapadék a festékanyagot is adszorbeálja.

## A BARBITURSAVAK ACIDIMETRIÁS MEGHATÁROZÁSÁNAK LEHETŐSÉGEI

A különböző barbitursavak mennyiségi meghatározására az irodalomból is ismert acidimetriás mérések jól használhatók. Indikátorként fenolftalein vagy méginkább timolftalein ($p_H = 9{,}3—10{,}5$), esetleg timolftalein és alizarinsárga ($p_H = 10—12$) keveréke használható. Az ekvivalenciapont $p_H$-ja elég magas,mert a titrálás során keletkező só erősen hidrolizál. A hidrolízist célszerű vissza szorítani, ami bizonyos mértékig egyébként a barbiturálok oldására használt etanollal, metanollal, esetleg acetonnal is elérhető. Ez az egyszerű meghatározási módszer még azofén, amidazofén, koffein, bróm-aceto-karbamid, bróm-valero-karbamid, fenacetin és karbamid kísérő hatóanyagokat tartalmazó barbitursavkészítmények közvetlen ellenőrzésére is alkalmas. A tablettákat gondosan elporítjuk, a port papirosszűrőre tesszük, és a sztearinsavat petroléterrel kioldjuk. Ezután a barbitursavat metanollal oldjuk ki a keményítő, talkum, tejcukor stb. mellől.

Az említett közvetlen acidimetriás mérések során, mint ismeretes, csak az egyik imid-hidrogént közömbösítjük. A másik szabad imid-hidrogén közvetlen lúggal már nem reagál, de ha a semlegesített barbitált ezüstsóval reagáltatjuk, úgy az oldat ismét savas kémhatásúvá válik, mert az ezüst kiszorította az imidcsoport hidrogénjét. Az így ledisszociált hidrogénion meg is titrálható lúggal. Ezeken a reakciókon alapszik egyébként az irodalomból is ismert Vieböck—Fuchs-eljárás [1, 2]. Gyógyszerellenőrzési szempontból a jelentőségét abban látjuk, hogy a barbitálmolekulának mindkét imidcsoportjára épül fel az eljárás [214. old. (1) képlet]. E módszer segítségével a nitrogénen szubsztituált származék jelenléte is megállapítható.

A különböző barbitálok nátriumsóit többnyire a lúgos hidrolízisük alapján alkalimetriás méréssel szokták minősíteni. (Indikátorként metilvörös, metilnarancs, p-etoxi-krizoidin alkalmas.)

## A BARBITURSAVAK ARGENTOMETRIÁS MEGHATÁROZÁSAI

### *Budde-féle módszer*

A barbitálok NH-csoportja és az ezüstionok közti reakció argentometriás mérés céljára is felhasználható. Ilyen az irodalomból Budde-féle módszer néven ismert eljárás, mely a nitrogénen nem szubsztituált barbitálok mérését teszi lehetővé. A meghatározást nátrium-karbonátos közegben kell végezni, s így a végpontot az ezüst-karbonát kiválása miatt bekövetkező opaleszcencia egyben jelzi is. A titrálás folyamán Na—Ag-barbiturálkomplex keletkezik. (Egyenértéksúly = mólsúly.)

*Dietil- és diallil-barbitursav meghatározása csapadékos titrálással*

A barbitursavak közül a dietil- és a diallil-barbitursav diezüstvegyülete, mely nátrium-borátos közegben képződik ezüstionok hatására, vízben oldhatatlan. Oldékonysága az ezüst-kromáténál is csekélyebb. Ennek alapján közvetlen argentometriás méréssel is meghatározható az említett két barbitursavszármazék.

A meghatározást oly módon végezzük, hogy 0,10—0,15 g dietil- vagy diallil-barbitursavat forralással oldunk 25 ml 5%-os nátrium-borát-oldatban. A forró oldatot 1 ml 10%-os kálium-kromát indikátor jelenlétében titráljuk 0,1 n ezüst-nitráttal, a Mohr-féle kloridtitráláshoz hasonlóan. A végpontot itt is az ezüst-kromátra utaló első vörösesbarna szín maradandó megjelenése jelzi. Az elegyet célszerű a végpontban felforralni. (Egyenértéksúly = m/2.)

1,00 ml 0,1 n ezüst-nitrát-oldat 9,210 mg dietil-, illetve 10,41 mg diallil-barbitursavat mér.

Az eljárás kizárólag az említett két barbitursavszármazékra alkalmazható, mivel a többi barbitursav ezüstsója a megadott kísérleti körülmények között jobban oldódik, mint az ezüst-kromát.

A leírt eljárással tabletták hatóanyaga is ellenőrizhető a kísérőanyagok eltávolítása nélkül is.

*A hexobarbitál meghatározása bomlástermékei mellett*

A barbitursav-ezüst-komplexek stabilitása s ennek következtében $p_H$-érzékenysége is a barbitursavak szerkezete szerint változik. Alkalmas $p_H$-viszonyok közt, ezüstkomplex képződése alapján a hexobarbitál, még bomlástermékei jelenlétében is mérhető.

Ugyancsak ez az alapgondolat hasznosítható a glutársav-imid-származékok (Noxyron) analízisében is.

A meghatározáshoz 0,1—0,2 g hexobarbitálnak megfelelő mennyiségű mintát 5 ml vízben oldunk, illetőleg 5 ml-re egészítjük ki a térfogatot, ha oldatokat vizsgálunk. Az oldatot 10 ml 8,8 $p_H$-jú tompító oldattal elegyítjük és 0,1 n ezüst-nitrát-oldattal a hexobarbitál-tartalmat közvetlenül megtitráljuk. A titrálás végpontját gyenge opálosodás ($Ag_2O$) jelzi. (A $p_H$ = 8,8 tompító oldat 50,00 ml 0,1 m bórsav--kálium- nitrát-oldat, valamint 21,30 ml 0,1 m nátrium-hidroxid-oldat és 28,70 ml víz elegyítésével készül.)

*Megjegyzés:* A telítetlen oldalláncot tartalmazó barbitálok ellenőrzésére további lehetőséget nyújtanak a telítetlen oldallánc brómozásán alapuló meghatározások (346. old.).

## A PURINSZÁRMAZÉKOK (TEOFILLIN, TEOBROMIN ÉS KOFFEIN) MEGHATÁROZÁSA GYÓGYSZERKEVERÉKEKBEN

A sav-imid-csoportot tartalmazó vegyületek jellegzetes típusai a purinszármazékok, éspedig a teofillin, teobromin, valamint a koffein. A *teofillin* a gyógyászatban használt enyhe vizelethajtóknak — legyenek ezek akár magisztrálisan rendelt keverékek vagy gyárilag készült injekciós oldatok, végbélkúpok — még ma is gyakran előforduló alkotórésze. Még a sokkal erélyesebb hatású higanyos vizelethajtók is (Novurit) tartalmazzák, mert a szinergetikus hatáson kívül az oldékonyságot is kedvezően befolyásolja, és a higanyvegyületek oldására használt nátronlúg miatt az oldatok egyébként magas $p_H$-értékét is kedvezően csökkenti. A szinergetikus hatás miatt még a higanymentes diuretikumokban is megtalálható. A tiszta teofillin vízben rosszul oldódik, ezért a fő hatóanyagként teofillint tartalmazó készítményekben az oldékonyság és a felszívódás megjavítására etilén-diaminnal elegyítik, mellyel vízben jól oldódó vegyületet képez. E vegyület teofillintartalma 70% körül ingadozik (Euphyllin, Diaphyllin). Hasonló típusú vegyületet képez a teofillin a dietanol-aminnal (Deriphyllin), továbbá a nátrium-acetáttal is (Theophyllin-nátrium-aceticum).

Mind a gyógyszerhatásban, mind a kémiai felépítésben rokon tulajdonságú *teobromin*, illetőleg egyik gyakori vegyülete, a teobromin-nátrium-nátrium-szalicilát többnyire drazsék, valamint osztott porkeverékek alkotórésze. Ezekben a készítményekben a barbitursavak mellett a kálium-jodid és a papaverin a leggyakoribb kísérő anyagok (pl. Solutio theobromojodati, Pulvis nitrotheobarbitali, Pilula nicophyllini, Suppositorium theophyllini compositum, Jodtheosan, Jodpapaverintheosan, Niton stb.).

A purinszármazékok közül a *koffein* viszont erős értágító és élénkítő hatása miatt a legkülönbözőbb analgetikumoknak úgyszólván mindennapos alkotórésze (Pulvis analgeticus, Pulvis antidoloricus, Pulvis antineuralgicus, Pulvis coffacyli, Pulvis combinatus, Karil, Kefalgin, Kofka stb.).

A purinszármazékok analitikai szempontból fontos kémiai sajátságai közül a teobromin és a teofillin szabad imidcsoportját kell kiemelnünk. A nem szubsztituált imid-hidrogén — hasonlóan a barbitursavakhoz — ezüsttel kicserélhető, és így a reakció során termelődött savat acidimetriásan lehet mérni. A koffein valamennyi imidcsoportja metilcsoporttal szubsztituált, ezért ezüsttel nem reagál.

### A TEOBROMIN ÉS A TEOFILLIN KÖZVETLEN TÉRFOGATOS MÉRÉSE

A teobromin meghatározására többnyire az ún. Boie-féle közvetlen titrimetriás eljárást használják. Lényege, hogy a teobromin, a szabad imid-hidrogénje révén, oldható ezüstsókkal vízben nehezen oldódó ezüstvegyületet képez, és ezzel egyidejűleg az ekvivalens mennyiségben felszabaduló savat fenolvörös indikátor mellett ($p_H = 6{,}8—8{,}4$) nátronlúggal meg lehet titrálni. Ez a módszer teofillinre is alkalmasnak bizonyult. Gyenge savak (ecetsav), gyenge bázisok (etilén-diamin, dietanol-amin)

jelenlétében azonban csak megfelelő előkészítés után használható. (Az ecetsavat, pl. teofillin-nátrium-acetát, híg kénsavas forralással, az etilén-diamint 100°-on két órán át tartó szárítással lehet elűzni.)

## A PURINSZÁRMAZÉKOK ELVÁLASZTÁSI LEHETŐSÉGEI

A mennyiségi meghatározások, főként pedig az elválasztások szempontjából igen fontosak a három vegyület oldékonysági viszonyai. Vízben és kloroformban a teobromin oldódik legkevésbé, a koffein a legjobban, *10%-os* ammóniában csak a teofillin oldódik könnyen, a teobromin és a koffein nagyrészt feloldatlan marad. Viszont *15—20%-os* nátrium-hidroxid-oldatban a teobromin azonnal és tisztán feloldódik (1 : 10), ugyanakkor a teofillin nehezen oldódó nátriumvegyülete alakjában kiválik. A koffein az adott körülmények között szintén nem oldódik.

A *koffein* meghatározása és elválasztása szempontjából az említett oldékonysági tulajdonságok előnyösen felhasználhatók, amennyiben lúgos közegből a koffeint kloroformmal ki lehet rázni, és súly szerint meghatározni. Mind gyógyszerkeverékek, mind natív anyagok (pl. babkávé) koffeintartalmának meghatározására ez az egyik legelterjedtebb eljárás.

A *teofillint* ecetsavas vagy sósavas közegben ismert feleslegben vett 0,1 n jódoldattal vízben oldhatatlan teofillin-perjodidként ki lehet szűrni. A szűredékben a jód feleslegét visszamérve, a teofillin mennyiségét is megállapíthatjuk. A módszer azonban az etilén-diamint tartalmazó készítmények esetében nem használható.

Megbízható, de kissé körülményes a teofillinnek koffein formájában való kioldása és mérése. (A teofillint gyengén lúgos közegben dimetil-szulfáttal koffeinné alakítjuk, majd kloroformmal rázzuk ki, és az oldószer elpárologtatása után súly szerint mérjük.)

A teofillin-etilén-diaminnak metilvörösre nézve gyengén savanyú oldatából a teofillint 3 térfogat kloroform és 1 térfogat izo-propilalkohol keverékével lehet kivonni. Az izolált teofillint az oldószer elpárologtatása után 100°-on súlyállandóságig szárítva meg is mérhetjük. A teofillin-nátrium-acetát esetében az eljárás csupán annyiban módosul, hogy az ecetsavat előzetesen híg kénsavval forralva el kell távolítani. E kioldásos eljárás azonban dietanol-amin jelenlétében már nem használható, mert a minta feloldásához szüséges víz mennyiségétől függően a teofillinnel a dietanol-amin is részben kioldódik.

A teofillin-etilén-diaminból a teofillin még egyszerűbben is kinyerhetjük, ugyanis az etilén-diamin 2 órán át 100°-os szárítással teljesen elűzhető.

Kiterjedten használhatónak bizonyult a WINKLER kvalitatív megfigyelésein alapuló módszer, mely szerint a teofillin 15—20%-os nátrium-hidroxidos közegben oldhatatlan teofillin-nátrium-sójaként választható le. Ennek segítségével lehetett a barbitursavaktól is elválasztani. A teofillinnek ez a tulajdonsága módot ad arra, hogy tökéletesen elválasszuk nátrium-acetáttól, etilén-diamintól, dietanol-amintól, organikus higanykomplexektől, sőt meghatározott körülmények között a teobromintól és teobromin-nátrium-nátrium-szalicilláttól is. A teobromintól azonban csak akkor választható el ezzel a módszerrel, ha a teofillin mennyisége a 15%-ot eléri.

Kis teofillinmennyiségek esetében (0,05 g-nál kevesebb) célszerű a csapadékot jégszekrényben hűteni, és csak 24 óra multán szűrni. Az elválasztott teofillin meghatározását Boie-módszer szerint végezhetjük.

A meghatározáshoz általában 0,05—0,20 g teofillinnek megfelelő mennyiségű vizsgálati anyagot mérünk be, és enyhe melegítéssel 5 ml vízben oldjuk. Az oldatot 5 ml 30%-os nátronlúggal elegyítjük, forrásig melegítjük. Lehűlés után a kivált csapadékot, kb. 0,15—0,20 g súlyú, 15%-os nátrium-hidroxiddal többször átmosott (mercerált) vattaszűrőre gyűjtjük. (E célra legalkalmasabb a Winkler-féle kehelytölcsér.) Szűrésnél a lombik tartalmát egyszerre vigyük a szűrőre, és szükség esetén, ha a csapadék a szűrőn esetleg átment, ismételten megszűrjük, míg tiszta oldatot nem kapunk. A csapadékot 2—2 ml 15%-os nátrium-hidroxiddal három ízben átmossuk. A csapadékot tartalmazó tölcsért ezután 250 ml-es lombik fölé helyezzük, és a csapadékot 120 ml forró vízzel leoldjuk. (Úgy is eljárhatunk, hogy a kehelytölcsért csapadékostól széles szájú lombikba csúsztatjuk, és a csapadékot forró vízben oldjuk.) A lúgos teofillinoldatot 1,5 ml fenolvörös indikátoroldat jelenlétében 10%-os kénsavval megsavanyítjuk, majd a fejlődő szénsav elűzése céljából az oldatot forrásig melegítjük, és néhány percig élénk forrásban tartjuk. A még meleg oldatot 10%-os nátrium-hidroxid-oldattal semlegesítjük, majd 0,1 n nátronlúggal, illetve 0,1 n kénsavval a fenolvörös átmeneti színére (narancssárga) állítjuk be a kémhatást. Ezután az oldathoz 25—30 ml 0,1 n ezüstnitrátot öntünk, és a szabaddá vált savat 0,1 n nátronlúggal megtitráljuk. A titrálás végpontjában az indikátor málnavörös színt ölt.

## SZULFONSAV-AMIDOK ARGENTOMETRIÁS MEGHATÁROZÁSA

A szulfonsav-amid-csoporton szubsztituált és imidcsoporttal rendelkező szulfavegyületek imid-hidrogénje alkalmas $p_H$-viszonyok esetén szintélecserélhető ezüstionnal. Ily módon e vegyületek meghatározása argentometriás titrálással is megoldható. Egyes szulfavegyületek oldhatatlan ezüstsóik révén el is választhatók az ezüsttel nem reagáló szulfavegyületektől. Az imidcsoportú szulfavegyületek (szulfa-tiokarbamid) még savként is mérhetők megfelelő indikátor (alkálikék $B_6$) mellett közvetlen titrálással. (A módszerek részletei az idézett közleményekben találhatók [7, 8].)

## IRODALOM

1. Schulek E.—Rózsa P.: A diaethyl-, illetve a diallylbarbitursav titrimetriás mérése. A barbitursav származékok meghatározása ecetsav, salicylsav, phenylcinchoninsav, theobromin és theophyllin mellett. Magy. Gyógysz. Tud. Társ. Ért. (Acta Pharm. Hung.) **14**, 96 (1938). — 2. Schulek, E.—Rózsa, P.: Massanalytische Bestimmung von Diäthyl- bzw. Diallylbarbitursäure. Bestimmung von Barbitursäure derivaten in Gegenwart von Essig-, Salicyl-, Phenylcinchoninsäure, Theobromin und

Theophyllin. Z. anal. Chem. **112**, 404 (1938). — 3. GERVAY, V.: A phenylaethylbarbitursav és a diaethylbarbitursav acidimetriás meghatározása gyógyszeres keverékekben. Magy. Gyógysz. Tud. Társ. Ért. (Acta Pharm. Hung.) **17**, 367 (1941). — 4. GERVAY, W.: Beiträge zur acidimetrischen Bestimmung der Phenyl-, bzw. Diaethylbarbitursäure auch in Gegenwart von Fremdsubstanzen. Pharm. Zentralhalle **83**, 493 (1942). — 5. VASTAGH, G.—SZABOLCS L.-NÉ: A hexobarbitural (Evipan) és a fenobarbitural (Sevenal, Luminal) argentometriás meghatározása. Acta Pharm. Hung. **27**, 113 (1957). — 6. SZABOLCS L-NÉ—VASTAGH G.: Néhány glutársavimid-származék meghatározása (Doryden, Noxyron, Bemegrid, Aturban). Acta Pharm. Hung. **29**, 205 (1959). — 7. SZABOLCS L-NÉ—BOZSAI I.-NÉ: A szulfatiokarbamid meghatározása acidimetriás és argentometriás mérőmódszerrel. Acta Pharm. Hung. **27**, 119 (1957). — 8. SZABOLCS L-NÉ: A szulfadimetilpirimidin argentometriás meghatározása alapanyagban és gyógyszerkülönlegességekben. Acta Pharm. Hung. **32**, 145 (1962). — 9. SCHULEK E.—RÓZSA P.: A theophyllin titrimetriás meghatározása gyógyszerkeverékekben. Magy. Gyógysz. Tud. Társ. Ért. (Acta Pharm. Hung.) **17**, 345 (1941). — 10. SCHULEK, E.—RÓZSA, P.: Beiträge zur titrimetrischen Bestimmung des Theophyllins in Arzneigemischen. Z. anal. Chem. **122**, 112 (1941).

## ALKALOIDMEGHATÁROZÁSI MÓDSZEREK

Az „alkaloid" elnevezésen tulajdonképpen még ma is a régi definíció alapján összefoglalható, szerkezetileg eléggé különböző gyógyszereket értünk, melyek legnagyobbrészt erős fiziológiás hatású növényi eredetű nitrogéntartalmú bázikus vegyületek. Az alkaloidtartalmú növények ugyan az alkaloidokon kívül más típusú nitrogéntartalmú bázisokat, így egyszerű alkil-aminokat, esetleg betaineket is tartalmaznak, de ezek fiziológiás hatása sokkal gyengébb és egészen más jellegű. Ezek a kísérőanyagok kémiailag hasonló viselkedésük miatt az alkaloidok vizsgálatát gyakran megnehezítik.

Az alkaloidok analitikai módszereinek csoportosításánál az analízis szempontjait tartottuk szem előtt. Az analízis és különösen az igen fontos előkészítő eljárások ugyanis egészen másként épülnek fel natív anyagok (drogok) mint az összetett gyógyszerkészítmények, vagy az izolált tiszta hatóanyagok vizsgálatánál. Különbséget kell tehát tennünk a *természetes* és a *mesterséges* alkaloidok között. A természetes alkaloid fogalom bővebb magyarázatra nem szorul. A mesterséges alkaloidok keletkezésüket tekintve lehetnek:

1. az izolált természetes alkaloidból további szerkezetváltoztatással, csoportok bevitelével kapott újabb vegyületek (pl. a morfinból acetilezéssel nyert diacetil-morfin vagy a metilezéssel kapott kodein);

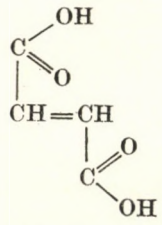
2. a kémiai szintézissel előállított, de egyébként a természetben is előforduló készítmények (pl. papaverin), valamint a hasonló típusú, de a természetben meg sem található alkaloidok (pl. perparin, nalorfin);

3. csak fiziológiás hatásban hasonló, de szerkezetükben egészen más típusú szintetikus termékek; ezek a jellegzetes „műalkaloidok".

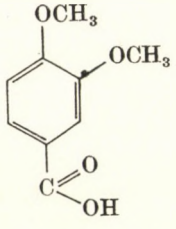
Utóbbiakat eredetileg a természetes készítmények helyettesítésére gyártották. Így születtek meg pl. a kokain helyi érzéstelenítő hatását igen jól helyettesítő p-amino-benzoesav-észterek, valamint a kinin helyettesítésére előállított és igen jó lázcsillapító hatású pirazolonszármazékok. A

műalkaloidoknak gyakran előnyös tulajdonsága, hogy az imitált vegyület káros mellékhatásaitól mentesek, pl. sem a novokain, sem a nalorfin nem vezetnek narkomániára. Miként a természetes alkaloidok analízisénél a kísérő bázisok okozhatnak zavarokat, a mesterséges alkaloidoknál viszont a szintézis káros melléktermékeire, szennyezőire kell figyelemmel lenni.

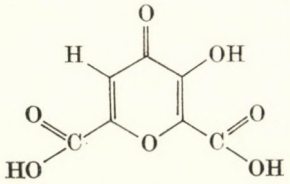
A *természetes alkaloidok* felhasználása és analitikája szempontjából igen fontos körülmény, hogy ezek a növényi drogokban többnyire különböző szerves savakhoz, ún. növényi savakhoz kötve fordulnak elő. E savak közül számos esetben olyan egyszerű szerkezetűek szerepelnek, mint az oxálsav, ecetsav, tejsav, almasav, borkősav, citromsav. Egyes alkaloidok viszont olyan nagyobb molekulájú savakhoz kötve találhatók, mint a



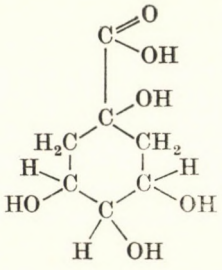
fumársav (1)



verátrumsav (2)



mekonsav (3)



kinasav (4)

valamint különböző galluszsavszármazékok. Jelenlétük mindenesetre erős pufferhatásuk miatt gyakran megnehezíti az alkaloidok izolálását.

A természetes alkaloidok, még a bonyolultabb szerkezetűek is, az egész növényvilágban, a gombáktól a virágosakig mindenhol megtalálhatók.

A *természetes* és a *mesterséges alkaloidok* gyógyszerként való *felhasználása* egyaránt a legváltozatosabb gyógyszerformák útján történhet. A drogok legrégibb felhasználási formái a dekoktumok, infúzumok (teák), extraktumok és tinktúrák. A drog valamennyi hatóanyagának együttes hatása következtében igen gyakran jelentkező kedvező szinergetikus hatás miatt egyes alkaloidtartalmú extraktumok, tinktúrák még ma is használatban vannak (Extr. belladonnae, Tinct. opii). Kétségtelen tény azonban, hogy az alkaloidtartalmú drogokat legnagyobb mennyiségben manapság már a gyógyszeripar használja fel, elsősorban az egyes alkaloidok tiszta előállításához, illetőleg pontosan meghatározott összetételű gyógyszerkészítményekhez. A gyógynövényfeldolgozással foglalkozó gyógyszeripari üzemek, akárcsak a gyógyszervegyészet egyéb ágai, nem nélkülözhetik a megbízható és lehetőleg egyszerű analitikai módszereket. Ezért az alkaloidok analitikájával kapcsolatos feladatok meglehetősen változatosak. Ellenőrizni kell tudni mindenekelőtt a nyers, valamint a szárított, illetőleg raktározott drogok hatóanyagát. Ezeknek a vizsgálatoknak az eredményeinél nem szabad figyelmen kívül hagyni, hogy a szárítás és tárolás közben sem állnak meg a drogban egyes fermentatív folyamatok, s így nemcsak a hatóanyagok aránya változhat meg, hanem egészen más kísérőanyagok talál-

hatók a nyers, illetőleg a száraz drogban. A gyógynövényfeldolgozó ipar fejlődésével együtt jár a növénynemesítés, a gyógynövénytermesztés fejlődése. Egy-egy fő hatóanyagban gazdag, ugyanakkor esetleg más célra, pl. élelmiszernek is megfelelő faj vagy fajta nemesítéséhez a hatóanyagtartalomvizsgálatoknak egész sorozatai szükségesek. Előfordul, hogy csíranövények vagy szövetmetszetek (pl. tenyészőkúp) alkaloidtartalmát kell meghatározni.

A drogokból izolált alkaloidok ritkábban alkaloidbázisként, többnyire azonban sósavas, kénsavas, némelyek salétromsavas, foszforsavas vagy szalicilsavas sószerű vegyületeikként kerülnek további felhasználásra. Hasonló formában találkozunk a műalkaloidokkal is. Nagyobbrészt gyárilag előállított, egy vagy több hatóanyagot tartalmazó injekciókban, tablettázott készítményekben, esetleg kúpokban szerepelnek. Emellett kisebb tételben, de elég gyakran, magisztrális rendelésre készített osztott porokban, vagy szolúciókban kerülnek vizsgálatra.

Az analitikus elé kerülő feladatokat, azok egyszerűségét vagy bonyolultságát tekintve, az alábbiak szerint csoportosíthatjuk:

1. izolált tiszta bázisok;
2. alkaloidsók;
3. natív anyagok (élő növények, növényi részek, drogok);
4. drogokból előállított kivonatok (extraktumok, tinktúrák), az alkaloidgyártás során részben már megtisztított köztitermékek (pl. „máklekvár");
5. gyári és magisztrális gyógyszerkészítmények (összetett gyógyszerek).

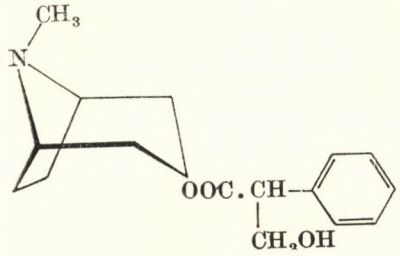
Valamennyi itt felsorolt esetben a vizsgálat célja lehet általános jellegű, vagyis csupán az összalkaloid-tartalom megállapítására irányul, de lehet specifikus tartalmi meghatározás is. Az általános alkaloidmeghatározások esetében az alkaloidokat mint nitrogéntartalmú szerves bázisokat határozzuk meg. A specifikus meghatározás egyik lehetősége az egyes bázisoknak oldószerelegyekben való eltérő megoszlását és adszorpcióját kihasználó papír- és vékonyréteg-kromatográfiás elválasztás. A másik lehetőség — hasonlóan egyéb szerves vegyületekhez — a funkciós csoportelemzés. Mindkét esetben — bármilyen típusú mintát vizsgálunk is az előzőkben felsoroltak közül — az első leglényegesebb lépés a keresett alkaloidbázis izolálása. E műveletet, annak minden kényes pontját a legjobban a natív anyagok összalkaloid-tartalmának meghatározásával kapcsolatban tanulmányozhatjuk.

## AZ ÖSSZALKALOID-TARTALOM MEGHATÁROZÁSÁNAK EXTRAKCIÓS ELVÁLASZTÁSON ALAPULÓ MÓDSZEREI

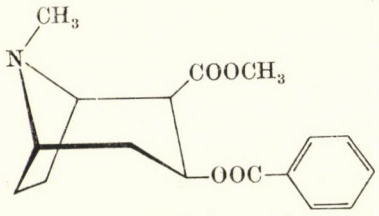
A különböző akaloidtartalmú készítmények összalkaloid-tartalmának meghatárzását szinte kivétel nélkül a keresett alkaloidbázis izolálása és megtisztítása előzi meg. Általánosságban ez a többnyire savakhoz — natív anyagokban növényi, alkaloidkészítményeknél többnyire ásványi savakhoz — kötött bázis felszabadítását, kioldását, extrahálását jelenti. Mind a bázis felszabadításának, mind a kioldásnak a körülményeit a vizsgálandó és a kísérő bázisok és egyéb anyagok kémiai tulajdonságai nagyban befolyásolják. Az izolálás során tehát elsősorban a kérdéses alkaloid *bomlékonyságára, oldékonyságára* és *illékonyságára* kell tekintettel lennünk.

1. *Az alkaloidok bomlékonyságát* illetően három bomlási típusra térünk ki, ezek: az *észteralkaloidok hidrolízise, laktongyűrűk felhasadása* és az ún. *hidraminos bomlás.*

a) *Az észteralkaloidok hidrolízises bomlásának* tipikus esetei az ún. tropánvázas alkaloidok, melyek egyrészt tropin-, másrészt benzoil-ekgonin-metilészterek. E vegyületek alkáliákra igen érzékenyek. A bomlás alacsonyabb hőmérsékleten gyakorlatilag csak hosszabb idő alatt következik be, de 50°-on már elég nagy a sebessége. A hidrolízis folytán képződő tropin illékony, ezenkívül — polárosabb lévén — az oldékonysága éppen az alkaloidbázist igen jól oldó kloroformban csekélyebb az atropinhoz képest. Ezek miatt az extrakciós elválasztásnál alacsonyabb értékeket kapunk. A kokain esetében a hidrolíziskor még a metanol is lehasadhat.

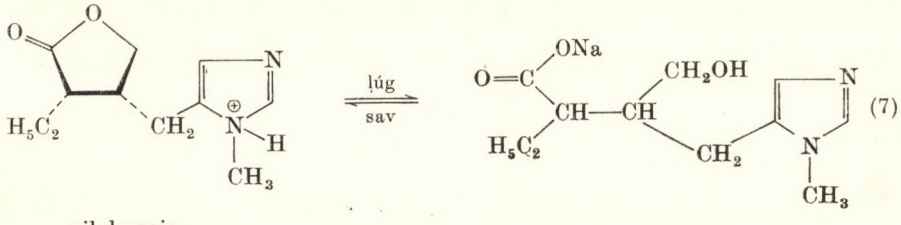



atropin
(5)




kokain
(6)

b) *A laktonkötést tartalmazó alkaloidok bomlásának* jellemző esete a pilokarpin. Laktoncsoportja az alkáliáktól laktonszakadás közben karboxilcsoporttá alakul, s így lúgos közegben vízben igen jól oldódik. A laktonszakadás már gyengén lúgos oldatban is ($p_H = 10$) viszonylag rövid idő alatt bekövetkezik. Pilokarpinos szemcseppek vizsgálatánál figyelték meg, hogy viszonylag rövid idő után — különösen ha azokat nem alkálirezisztens üvegben tartják — a meglúgosított oldatból kloroformmal az eredetileg lemért pilokarpinnak csak egy része rázható ki. E laktonszakadás azonban reverzibilis folyamat, s híg savtól újra laktonzáródás következik be, mégpedig elég nagy sebességgel. A pilokarpint tartalmazó gyógyszerminták esetében tehát, ha az extrakciós összalkaloid-meghatározással a megadottnál alacsonyabb alkaloidtartalmat kapunk, úgy újabb mintarészletet először 10%-os sósavval megsavanyítunk, s kissé megmelegítjük, majd ezt követő lúgosítás után megismételjük a meghatározást. Ez esetben a pilokarpin teljes mennyiségét megkapjuk.




(7)

pilokarpin

c) *Hidraminos bomlás.* Egyes alkaloidok, mint az efedrin és a kinin — melyek szerkezetében az aromás vagy kondenzált aromás csoporthoz α-helyzetű szekunder alkohol és ß-helyzetű aminocsoport térben közel esik egymáshoz — savakkal főzve irreverzibilisen vegyes ketonra és aminra bomlanak. Ez a folyamat azonban erősen savas közegben és csak meghatározott kísérleti körülmények között játszódik le teljesen. Az extrakciós alkaloidmeghatározás viszonyai között e bomlással általában nem kell számolnunk. A jelenség mindenesetre arra figyelmeztet, hogy az említett alkaloidokat csak híg savakkal szabad kioldani, és lehetőleg nem magas hőmérsékleten.

2. *Az alkaloidok oldékonyságát* illetően analitikai szempontból a leglényegesebb, hogy azok legnagyobbrészt lúgos közegben vízben rosszul oldódnak, viszont éter, főleg pedig kloroform, benzol igen jól oldja. A szabad fenolos OH-csoporttal rendelkezők viszont, mint pl. a morfin típusúak, savas és lúgos közegben is egyaránt jól oldódnak vízben. Ezért a morfin és hasonló szabad fenolos csoportú alkaloidok viszonylag elég szűk $p_H$-intervallumban inkább a polárosabb oldószerekben, mint pl. az ecetsav-etilészterben (ecetéter) oldódnak jobban. Előnyösebbek a megfelelő apoláros és poláros oldószerelegyek, mint a kloroform—izo-propanol 3 : 1 arányú elegye.

3. Az alkaloidok egy része *vízgőzzel illékony.* Ilyenek a gyakoribbak közül pl. az *efedrin,* a kokalevélben levő *higrin,* a közismert *nikotin,* a *koniin, arekolin, szpartein* stb.

Ezeket tehát könnyen izolálhatjuk vízgőzdesztillációval. Ugyanezen okoknál fogva viszont még éteres vagy kloroformos oldataikat sem lehet veszteség nélkül forralgatni, vagy még inkább elpárologtatással töményíteni vagy szárazra párologtatni.

## AZ ALKALOIDOK IZOLÁLÁSA

A legtöbb alkaloid, mivel a növényekben a már említett, vízben rosszul oldódó, ún. növényi savakhoz kötve fordul elő, többnyire csak a növényi savaktól való izolálás után oldható ki. Emellett nem hagyható figyelmen kívül a növény, a drog szöveti szerkezete sem. Így pl. a szárított drogokból vagy a fásodott szöveti elemeket tartalmazó drogokból, növényekből sokkal erélyesebb kezelés hatására lehet az alkaloidokat kinyerni, mint levelekből vagy friss növényből.

Az alkaloidok kivonásának egyik módja a *vizes kioldás,* mely analitikai célokra legfeljebb az ópium vizsgálatánál jöhet számításba.

Eredményesebben használható a *savas kivonás.* Általában kb. 1%-os híg sósavval digeráljuk a drogot. Főleg a fásodott szöveti drogok — gyökerek (radix), kérgek (cortex) — esetében használjuk. A kinakéregből pl. 1%-os sósavval egyszeri bepárologtatással a sósavas vizes oldatban jól oldódó kininium-kloridként tudjuk a kinint kinyerni. Az ópiumból szintén eredményesen izolálhatjuk az alkaloidokat sósavas etanollal vagy propanollal. A sósavas metanolos extrakciót ipari célra is használják.

*Az alkaloidbázisok felszabadítása*

Az alkaloidok izolálásának igen gyakori, mondhatni általánosan használt analitikai módszere a *lúgos közegben* felszabadított alkaloidbázis kioldása, többnyire apoláros oldószerekkel (kloroform, benzol). E módszerrel éppen ezért kissé részletesebben is foglalkozunk. Az egyes műveletek feltételeit minden apró részletre kiterjedő módon, leginkább a drogok és a drogkivonatok meghatározása szempontjából vizsgálhatjuk meg.

Ismerve az alkaloidok illékonyságának, főleg pedig a bomlékonyságának körülményeit, a lúgos extrakciós módszernél mindenekelőtt a lúgosításhoz szükséges bázis helyes megválasztásával kell foglalkoznunk.

A viszonylag elég jól disszociáló, tehát nem túl gyenge alkaloidbázisok felszabadításához, mint amilyen a kinin is, csakis erősebb bázisok, pl. *kalcium-hidroxid* (ha natív anyagot vizsgálunk) vagy *nátrium-hidroxid* alkalmas (pl. kininsók). A kalcium-hidroxidot főleg színesanyagokat is tartalmazó drogokhoz érdemes használni, mint a kinakéreg kinin- vagy a babkávé koffeintartalmának meghatározásához, mivel a kalcium-hidroxid-pép egyszersmind a színanyagokat s egyéb növényi ballasztanyagokat is visszatartja.

Nátrium-hidroxid-oldatot kell használnunk olyan esetekben is, amikor az egyébként igen gyenge bázis (pl. kodein), gyenge, vagyis kis mértékben disszociáló savakkal (mint a foszforsav, bórsav vagy szalicilsav) együtt fordul elő. Ezek ugyanis a gyenge bázisokkal puffer-rendszert képeznek, s így az alkaloidbázis nem válik szabaddá.

Ezzel szemben viszont az alkáliákra érzékeny alkaloidok, mint az észteralkaloidok esetében, sem a drogokhoz és kivonataikhoz, sem pedig a mesterséges készítményekhez nem használhatunk erős bázist az alkaloidbázis felszabadításához, mert az erősen lúgos közegben már az észtervegyületek hidrolízise is megindul. Az erős bázisokra érzékeny alkaloidok esetében többnyire *ammónium-hidroxidot*, egyes különleges feladatokhoz *magnézium-hidroxidot* vagy *kálium-hidrogén-karbonátot* használunk az alkaloidbázis felszabadításához.

Az igen kis mértékben disszociáló, vagyis igen gyenge alkaloidbázisok, mint amilyen a papaverin, narkotin, már $p_H = 6$ körüli értéknél szabaddá tehetők *nátrium-acetáttal*. Az említett két bázisnak ezt a tulajdonságát igen jól fel is lehet használni olyan gyógyszerkeverékek analíziséhez, melyekben a papaverin, illetve a narkotin mellett még más, de nagyobb báziserősségű alkaloidok is szerepelnek. Ilyen feladat lehet pl. papaverin és atropin vagy narkotin és más ópiumalkaloidok egymás melletti meghatározása.

Az alkaloidok izolálásának egyik igen sokat vitatott területe a *tropinészter-alkaloidok* meghatározása. Ezek — mint már említettük — az alkáli-hidroxidoktól könnyen bomlanak. Nátronlúgot tehát csak abban az esetben használhatunk a bázis felszabadításához, ha az analízis további folyamán ismételt nátrium-hidroxidos bepárologtatással az észtereket teljesen elhidrolizáljuk, és a meghatározást tulajdonképpen a tropasav mérésére alapítjuk. A tropinészter-alkaloidokat tartalmazó natív anyagok (atropintartalmú drogok, kivonatok) igen sok ún. kísérő bázist is tartalmaznak. Ezek többnyire egyszerűbb aminok, tehát lúgos közegben vízgőzzel

illékonyak. Kétségtelen, hogy az említett tropinészter-tartalmú drogok értékét az alkaloidtartalmuk jelenti, ezért a meghatározás eredményeként mindig a kísérőbázis nélküli alkaloidtartalmat kell megadni. A kísérő bázisoktól mentes meghatározás egyik lehetősége a már említett nátronlúgos hidrolízist követő bepárologtatás. Ez esetben azonban a tropasavat fogjuk extrahálni, és ennek az alapján lehet majd az atropin mennyiségét meghatározni. Amennyiben gyengén bázikus anyagokat — mint kálium-hidrogén-karbonátot, magnézium-oxidot vagy ammóniát — használunk az alkaloidbázisok felszabadításához, úgy a kloroformos, benzolos extraktum a bomlatlan tropinészter-alkaloidokon kívül az illékony bázisokat is tartalmazni fogja. Ezeknek rendszerint csak egy részétől szabadulunk meg az oldószer ledesztillálásakor, mert a tropinészter-alkaloidok bomlékonysága miatt az oldószer egész mennyiségét soha sem szabad ledesztillálni, hanem az oldószer utolsó részletét már savfölösleg jelenlétében forraljuk ki. Az illékony kísérő bázisok ezért csak úgy távolíthatók el, ha ammóniás lúgosítás után a bázisokat az oldószerrel ismét kirázzuk. Ezután az oldószernek megint mintegy a négyötödét ledesztillálva, az illékony bázisok legnagyobb része már eltávozik. Harmadszor, esetleg negyedszer megismételve az előbbi műveleteket, rendszerint már megszabadulunk az illékony bázisoktól. Az oldószer utolsó részleteinek az elűzése előtt a visszasavanyításhoz célszerű mérőoldat ismert mennyiségét használni. Az egyes kloroformos kirázások előtt a sav fölöslegét lúggal visszamérve közömbösítjük. Így ellenőrizni tudjuk az egyes kirázások után mért bázistartalom csökkenéséből az illékony bázisok távozását.

*Az alkaloidbázisok extrakciójának néhány módszere*

A lúgos közegben felszabadított alkaloidbázisok kioldása, extrahálása az alkaloidoknak két egymással nem elegyedő oldószerben való megoszlásán alapszik. Az oldószerek közül az egyik rendszerint víz. Technikai szempontból kétféle típusú extrakciót különböztetünk meg. Az egyik az ún. *aliquot*-módszer, a másik a *totális extrakción* alapuló eljárás. Az aliquot módszereket pontatlanságuk miatt már nagy általánosságban nem használjuk. E helyen is csak azért foglalkozunk velük, mert az irodalomban néha még ma is találkozhatunk velük, s éppen ezért szükségesnek tartjuk a módszerek fogyatékosságára rámutatni.

Az aliquot-módszernél a meglúgosított vizes oldatot egy meghatározott térfogatú vagy súlyú oldószermennyiséggel többnyire éterrel rázzuk össze, s kvantitatív kioldódását feltételezve, az éteres oldatfázist óvatosan megszűrve, annak egy ismert mennyiségű részletét (innen az aliquot-eljárás név) dolgozzuk fel a további vizsgálatokhoz. Nyilvánvaló, hogy egyrészt a kioldás, továbbá a szűrögetés közben, az oldószer állandó párolgása közben bekövetkező koncentrációnövekedés (márpedig e módszernél ismert mennyiségű oldatrészletekkel dolgozunk tovább) súlyos hibaforrás lehet. Ismeretes ugyan olyan szemlélet is, mely éppen az ilyen esetekben a hibák kompenzálódását tételezi fel, de az ilyen nézet az analitikai tudomány mai fejlettsége mellett már nem állja meg a helyét. Az extrakció aliquot-módszerei tehát nem alkalmasak pontos munka céljára.

## Extrakció ismételt kirázással

Az extrakciós elválasztási technikának egyedüli pontos módszere a *totális kivonáson* alapuló eljárás. Legegyszerűbb eszközei között elsőként a rázótölcsért (vagy választótölcsért) említjük. A tölcsér konikusan szűkülő és kb. 25°-os hajlásszögű formája a fázisok gyorsabb szétválását biztosítja. Fontos, hogy a csap alatti kivezető cső ne legyen szűk lumenű, és legfeljebb 5—8 mm hosszú. A tölcsér csapját kevés vízzel megnedvesítve tömítjük. Megzsírozni nem szabad! Oldószerként leginkább kloroformot használunk, mely számos kedvező tulajdonsággal rendelkezik pl. az éterrel szemben. Mindenekelőtt könnyen tisztítható, víztelenithető, aránylag hosszú ideig nem bomlékony, s könnyen regenerálható. Nem gyúlékony. A víznél magasabb fajsúlya miatt a választótölcsér alsó felében helyezkedik el, s így a vizes oldatok minden nehézség nélkül ismételten extrahálhatók. Az éter vízben való oldódása és a víznek éterben való oldódása szintén kedvezőtlenebb az extrakció szempontjából.

Tekintettel arra, hogy az extrakciónak ezt az egyszerű módját nemcsak az alkaloidok analitikájában használjuk, hanem a gyógyszeranalitikának mondhatni mindennapos műveletei közé tartozik, a kvantitatív extrakció néhány műfogását részletesebben ismertetjük.

Az ismételt kirázással történő elválasztás a megoszláson alapszik. Ezért annak az oldatnak a térfogatát, amelyikből a meghatározandó vegyületet izoláljuk (az esetek nagy részében vizes oldat), igyekezzünk a minimálisra csökkenteni, az extraháló oldatét viszont az előbbinek legalább két-háromszorosára vegyük. Elválasztásnál összerázás után először óvatosan meglazítjuk a dugót, vagy csappal fölfelé tartott helyzetben a csapot kissé megnyitjuk, hogy a nyomáskülönbségek kiegyenlítődjenek. Ezután várjuk meg, amíg a fázisok teljesen szétválnak. A fázisok szétválását a tölcsér függőleges tengelye körüli sodorgatással siettethetjük. Néha célravezető fogás az is, ha a rázótölcsért kezünkben lassan vízszintes helyzetbe fektetjük, majd hirtelen mozdulattal ismét függőleges helyzetbe hozzuk. A fázisok elkülönülése után először mindig a csapon át az alsó fázist engedjük le egy gyűjtőedénybe, éspedig úgy, hogy az extraháló oldószerből mindig egy kevés maradjon vissza az extrahált oldattal. Pl. kloroformos extrakciónál a vizes fázis alatt egy kevés kloroformot visszatartunk. Éteres, benzolos extrakciónál, mivel itt az extraháló oldat felül helyezkedik el, a vízzel együtt egy kevés étert vagy benzolt is a gyűjtőedénybe bocsátunk, az éteres oldatot pedig egy másik gyűjtőedénybe öntjük.

A másodszori kirázáshoz kloroformos, szén-tetrakloridos extrakciónál az újabb oldószerrészletet egyszerűen a rázótölcsérben maradt vizes oldathoz öntjük, s megismételjük a kirázást. Éteres, benzolos extrakcióknál a vizes oldatot (a kevés éterrel együtt) a rázótölcsérbe öntjük, s az újabb éter-, illetve benzolrészletet előbb kis adagokban abba az edénybe öntjük, melyben a vizes fázist fogtuk fel, s ezt mintegy kiöblítve öntjük csak a rázótölcsérbe a másodszori kirázáshoz. Az

extrakciót ezután még szükség szerint egyszer-kétszer megismételjük. Az extrakció során kapott és összegyűjtött kloroformos, éteres, benzolos stb. oldatrészleteket — aszerint, hogy savas vagy lúgos kémhatású vizes oldatból ráztuk ki — tiszta rázótölcsérben kevés savval vagy lúggal elegyített vízzel összerázva mintegy kimossuk, s a fázisok szétválása után a vízzel nem elegyedő oldószeres fázist most már víztelenítjük is. E célból a száraz gyűjtőedényre kis tölcsérkét helyezünk, s ebbe csipetnyi zsírtalanított vattapamatot teszünk, majd erre szórjuk rá a szükséges szárító anyagot, többnyire vízmentes (a Ph. Hg. VI. szerint kiizzított!) nátrium-szulfátot. Az elkülönült kloroformos, illetve éteres fázist ezen át csurgatjuk a lombikba. A mosóvizet szintén még kevés oldószerrel visszarázzuk, és ezt is a már összegyűjtött és víztelenített oldószeres fázishoz szűrjük.

Az előzőkben leírt ún. kirázásos elválasztásnak egyik legkellemetlenebb kísérője lehet a fázishatáron jelentkező *emulzió*. Főleg drogok, drogkivonatok, általában növényi anyagokat tartalmazó minták esetében szinte rendszeres. Az emulziót heves rázással nem lehet megszüntetni, sokkal inkább a tölcsér óvatos sodorgatásával vagy mozgatásával (lásd előzőekben említetteket). Makacsabb esetekben meg lehet kísérelni a szétcentrifugálást. E célra természetesen megfelelő edény, éspedig a kenőcsök analízisénél említett körte alakú centrifuga edény alkalmas (7. ábra, 80. old.). Számtalan esetben megszüntethető az emulzió, vagy legalábbis jobban elhatárolt fázisokat kapunk, ha az oldószeres (éter, kloroform, benzol) fázist erősen megnöveljük a vízhez képest. Egyes esetekben az is célra vezet — főleg ha a vizes fázis térfogata nem nagy —, ha 1—2 g vízmentes nátrium-szulfátot szórunk az elegybe. E víztelenítő anyag a vizes fázist „összerántja", s abból mintegy kiszorítja a vízzel nem elegyedő oldószert. Példaként említjük, hogy *alkaloidtartalmú borok* vizsgálatánál (mivel ilyen esetben elég magas a cukor- és növényi kivonatanyag-tartalom) a borminta megfelelő mennyiségét gyengén savanyúan, vízfürdőn sűrűre párologtatjuk, majd nagyobb folyadéküvegbe öntjük, kb. 1—1,5 liter kloroformot öntünk rá, s lúgosítás után 10—15 g vízmentes nátrium-szulfáttal rázzuk össze, amikor is a vizes fázis szinte eltűnik, s az alkaloidok úgyszólván az első kirázással a kloroformos fázisba oldódnak át.

Ismételt kirázás helyett egyszeri kirázás is elegendőnek bizonyul, ha alkaloidoknál pl. a lúgos vizes fázist a minimumra (1—2 ml) csökkentjük, a kloroformos fázist viszont nagymértékben megnöveljük (pl. 60—70 ml), valamint a fázisok szétválása után a vizes fázist még vízmentes nátrium-szulfáttal meg is szűntetjük. E módszer részleteit az ún. rövidített alkaloid-meghatározásnál írjuk le (236. old.).

### Zárt körfolyamatos extrakciós eljárások

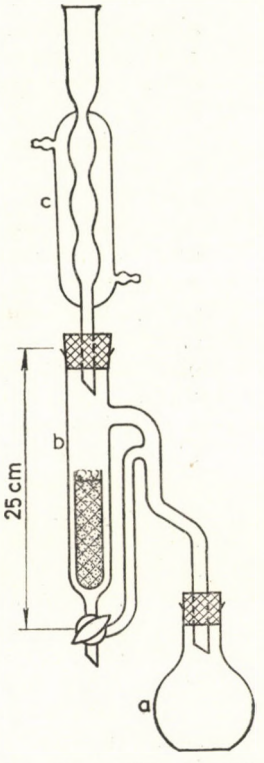
A totális kivonásnak az ismételt kirázáson alapuló egyszerű változatait többnyire alkaloidsók vagy alkaloidsókat tartalmazó gyógyszeres keverékek elválasztásához használjuk. A drogok vizsgálatához már célszerű előbb megfelelő kivonatot készíteni, mint pl. az ópium vagy a máklekvár morfin-

tartalmának meghatározása esetében, amikor vizes, illetve sósavas propanolos vagy etanolos kivonatot készítünk. A drogok alkaloidtartalmának izolálásához úgynevezett körfolyamatos analitikai extraháló készülékeket használunk. E készülékek lényegében azonos elv alapján működnek. A drogot finoman elporítva többnyire etanolos ammóniával gyúrjuk, nedvesítjük át. Ez lesz a lúgos kémhatású vizes fázis, melyet a készülék kivonóhüvelyébe helyezünk. Az oldószert (benzolt, kloroformot) a készülékhez csatlakozó lombikban forraljuk, az elforró, majd a hűtőrészben kondenzáló oldószer a kivonóhüvelybe helyezett drogon keresztülhaladva, annak alkaloidtartalmát részben kioldva ismét a lombikba jut. Így a lombikban levő oldószer alkaloidtartalma állandóan növekszik, ugyanakkor a drogra mindig tiszta alkaloidmentes oldószer csepeg, és így ennek alkaloidtartalmát teljesen ki tudjuk vonni. Lehetőleg alacsony forrpontú oldószereket használjunk, hiszen az alkaloidok egy része hőre érzékeny.

A készülékek közül néhányat és működésüket is a következőkben részletesen leírunk.

*Zárt körfolyamatos perforátor*

A 16. ábrán látható kis perforátor egyik lényeges része a 25 mm átmérőjű és 25 cm hosszú kivonócső, melynek alján T-csap van. A kivonócsőbe 18 cm magasságban az oldószer gőzeinek bevezetésére 12 mm átmérőjű, háromszor meghajlított üvegcső torkollik. Ezt a gőzcsövet a T-csappal 7 mm átmérőjű kétszer meghajlított üvegcső köti össze. Az összekötőcsövön keresztül tud a drogon áthaladt kivonószer a forralólombikba visszajutni. A gőzcső ferdén levágott alsó végére egyfuratú parafadugóval erősítjük fel az oldószer befogadására szolgáló 100 ml-es főzőlombikot. A T-csap harmadik szára 10 mm hosszú, ferdére vágott és a kivonószer leeresztésére szolgál. A kivonócső nyitott végébe parafadugóval vagy csiszolattal 30 cm hosszú, visszafolyó golyóshűtő szerelhető.



16. ábra. Schulek-féle extraháló készülék

Az extrakcióhoz az aprított vagy egész drogot légszáraz állapotban érdes falú porcelán mozsárban középfinom porrá dörzsöljük, porítjuk, ügyelve, hogy a drog minden részét (tehát a fa- és háncsrészeket is) elporítsuk. Ezért a szitán fennmaradó részeket a porcelán mozsárban mindaddig dörzsöljük, míg a drog teljes mennyiségében áthull a szitán. Az így kapott drogport összekeverjük, és mérés előtt egy napig égetett mész vagy szilikagél felett tartjuk.

A száraz drogpornak a várható alkaloidtartalom arányában számított mennyiségét mg pontossággal lemérjük, és azt kis porcelánmozsárban pisztillusz segítségével ammóniás alkohollal egyenletesen átnedvesítjük.

A meghatározáshoz szűrőpapirosból kis hüvelyt készítünk. (10 × 10 cm nagyságú szűrőpapírt kémcső vagy szélesebb üvegcső segítségével olyan csővé formálunk, amely a kivonócsőbe éppen beleilleszthető. A papírcső alsó részét behajtogatjuk, s az így kapott papírhüvelyt vékony fonállal két helyen átkötjük.) A papírhüvely aljába 0,5 g, petroléterrel zsírtalanított vattát szorítunk. Ezután a kivonásra kellőképpen előkészített drogport a hüvelybe juttatjuk, majd azt rázogatással és üvegbot segítségével egyenletes oszloppá formáljuk. Az előkészítésre használt eszközökről a drogpor utolsó kis részleteit kevés zsírtalanított vattával letöröljük, és a vattát a hüvelybe helyezett drogpor tetejére tesszük, végül még kevés zsírtalanított vattával a hüvely tartalmát enyhén leszorítjuk. Az így megtöltött papiroshüvelyt a kivonócsőbe illesztjük, azt annak egészen az aljáig letoljuk ügyelve, hogy felső része az oldalcső nyílását ne zárja el.

Ezután a készülék vízzel megnedvesített T-csapját (csapzsírt használnunk nem szabad!) olyan állásba fordítjuk, hogy az összekötőcső és a kivonócső egymással közlekedjék. Az így előkészített anyagot 3—4 órán át duzzasztjuk.

A 100 ml-es főzőlombikba kevés horzsakőport szórunk s 50 ml kloroformot öntünk, és a lombikot parafadugó segítségével a gőzcső aljára erősítjük. A kivonócsőbe is óvatosan annyi kloroformot öntünk, hogy az a drogon áthaladva az összekötőcsövet is megtöltse. A kivonócsőre ráillesztjük a visszafolyóhűtőt, s a lombik tartalmát igen kis lánggal élénk forrásba hozva, megkezdjük a kivonást.

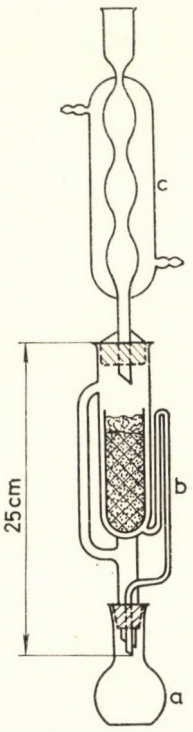
A kivonást általában 3—4 órán át, illetőleg addig folytatjuk, míg az összekötőcsőben levő kloroform a klorofiltartalmú anyagoknál elszíntelenedik, vagy a kivonócsőből a T-csap megfelelő elfordításával leeresztett 3—4 ml kloroform alkaloidmentesnek bizonyult. (Utóbbinak az ellenőrzése céljából a kivonócsőből 3—4 ml kloroformot leeresztünk, és 1—2 ml, egy csepp 2 m sósavval megsavanyított vízzel vízfürdőn addig melegítjük, míg a kloroform szaga már nem érezhető. A kémcsőbe öntött vizes oldatnak 2—3 csepp 0,1 n jódoldattól, illetőleg 2—3 csepp Mayer-oldattól nem szabad megzavarosodnia.)

A kivonás befejeztével a kivonócsőből és az összekötőcsőből a kloroformot leeresztjük. A kivont drogot tartalmazó papiroshüvelyt a kivonócsőből eltávolítjuk, s a visszafolyóhűtőt visszahelyezzük a kivonócsőre. A T-csap állásán nem változtatva, a 100 ml-es főzőlombikban foglalt kloroformos kivonatból a kloroform zömét ledesztilláljuk. A lombikban visszamaradt 5—10 ml kloroformos oldathoz 5 ml, néhány csepp 2 n sósavval megsavanyított vizet öntünk, a kloroformot vízfürdőn elűzzük, s az alkaloidtartalmú savanyú vizes folyadékot rázótölcsérbe szűrjük. Ezután a lombikba 4—5 ml kloroformot öntünk, majd ismét 5 ml, néhány csepp 2 n sósavval megsavanyított vizet öntünk hozzá, s a kloroformot melegítéssel elűzve, a visszamaradó savanyú vizes oldatot kihűlés után a további tisztítás céljából rázótölcsérbe szűrjük. A sósavas kivonást még háromszor, illetőleg annyiszor megismételjük, míg a leszűrt savanyú folyadék 1 ml-es részlete

2—3 csepp 0,1 n jódoldattól, illetőleg 2—3 csepp Mayer-oldattól már nem zavarosodik meg.

*Fásodott szöveti elemeket tartalmazó drogoknál*, mint pl. a kinakéreg esetében, egyrészt először sósavas macerátumot készítünk, másrészt a színanyagok (flobafének) miatt, valamint a kininnek viszonylag nem csekély bázikussága miatt kalcium-hidroxiddal szabadítjuk fel a kininbázist.

A gondosan elporított és kalcium-oxid fölött kiszárított kinakéregből kb. 5 g-nyit mérünk be mg pontossággal, s ezt egy porcelán tálban 25 ml 1%-os sósavval vízfürdőn kevergetés közben beszárítjuk. A szárazmaradékot kb. 3 g kalcium-oxidból frissen készített vizes péppel gondosan elkeverjük, s vízfürdőn ismét beszárítjuk és elporítjuk. Az így kapott porral — de ammóniás etanolos duzzasztás nélkül — a kivonó készülék papírtokját megtöltjük, s a kloroformmal kivonjuk. A kloroformos kivonatról az oldószert ledesztilláljuk és a maradékot (kininbázis) pár csepp 2 n sósavval és kb. 5 ml vízzel oldva rázótölcsérbe visszük, s a már ismertetett technikával kirázzuk, megtisztítjuk. A bázis felszabadításához nátronlúgot használunk.



17. ábra. Soxhlet-féle extraháló készülék

*Soxhlet-készülék.* Az előbbiekben ismertetett extrakciós berendezés részben a Soxhlet-féle készülékhez hasonlít. A Soxhlet-készülék is körfolyamatosan működik, különbség mindössze annyi, hogy a kivonandó rétegen áthaladó oldószer nem folyamatosan, hanem szakaszosan csurog vissza a lombikba (17. ábra).

*Kettős körfolyamatos kivonó készülék.* Az alkaloidok hőérzékenységét kívánja kiküszöbölni a *Lőrincz*-féle kivonó készülék, mely kettős kivonást biztosít. Egyrészt a vízzel nem elegyedő és víznél *kisebb* fajsúlyú oldószer (benzol, toluol) kivonja az ammóniás etanollal átitatott drogporból az alkaloidot. A drogról a benzolos oldatot savas vizes fázison nyomjuk át, s ekkor a benzolos vagy toluolos oldatból a víz vonja ki a sav hatására képződött és benzolban, toluolban oldhatatlan alkaloidsót. Az oldószer tehát az alkaloidtól megszabadulva jut a vizes fázis fölé, ahonnan ismét a drogot tartalmazó kivonóhüvelybe nyomható. (Az eljárás részleteit illetően a VI. kiadású Magyar Gyógyszerkönyv I. 128. old. 8,3 fejezetére utalunk.)

## AZ IZOLÁLT ALKALOIDBÁZISOK MEGHATÁROZÁSÁNAK NÉHÁNY MÓDSZERE

### *Gravimetriás meghatározások*

Az oldószeres extrakcióval izolált alkaloidbázis mennyiségének meghatározására az egyik legegyszerűbb eljárás a kioldott alkaloid mennyiségének súly szerinti meghatározása az oldószer elpárologtatása után. Amennyire egyszerű ez a megoldás, annyira nagy óvatosságot igényel. Nem jöhet számításba sem a vízgőzzel illékony alkaloidok, sem a bomlékony alkaloidok esetében. Leginkább a koffein és a kinin meghatározásához használjuk. Az oldószer elpárologtatása után a visszamaradt alkaloidbázist többnyire kalcium-oxid fölött ki kell szárítani. A kininbázis súlyát, hogy kristályvízmentes bázist mérjünk, 120°-os szárítás után állapítjuk meg.

(Ami a mérés technikai részét illeti, legcélszerűbb úgy eljárni, hogy az oldószeres fázist az extrakció befejeztével száraz és pontosan megmért lombikba szűrjük, az oldószert ledesztilláljuk, s kiszárítás után a lombik súlyát ismételten megmérjük.)

### *Sav-bázis-reakción alapuló módszerek vizes oldatokban*

Az extrakcióval izolált alkaloidot bázisként is meghatározhatjuk. Vizes oldatban az alkaloidbázisok — az ismertebbek közül a koniint leszámítva, mely viszonylag még erős bázisnak számít ($K_{\text{bázis}} = 1 \cdot 10^{-3}$) — általában $K_{\text{bázis}} = 10^{-6}$ vagy ennél kisebb mértékben disszociáló és vízben rosszul oldódó gyenge bázisok. Pl.:

| | | | |
|---|---|---|---|
| $K_{\text{kokain}}$ | $= 2{,}6 \cdot 10^{-6}$ | $K_{1\ \text{kinin}}$ | $= 1{,}0 \cdot 10^{-6}$ |
| $K_{\text{kodein}}$ | $= 9{,}0 \cdot 10^{-7}$ | $K_{2\ \text{kinin}}$ | $= 1{,}3 \cdot 10^{-10}$ |
| $K_{\text{morfin}}$ | $= 7{,}4 \cdot 10^{-7}$ | $K_{1\ \text{nikotin}}$ | $= 7{,}0 \cdot 10^{-7}$ |
| $K_{\text{papaverin}}$ | $= 8{,}0 \cdot 10^{-9}$ | $K_{2\ \text{nikotin}}$ | $= 1{,}4 \cdot 10^{-11}$ |
| $K_{1\ \text{emetin}}$ | $= 1{,}7 \cdot 10^{-6}$ | $K_{1\ \text{sztrichnin}}$ | $= 1{,}0 \cdot 10^{-6}$ |
| $K_{2\ \text{emetin}}$ | $= 2{,}3 \cdot 10^{-6}$ | $K_{2\ \text{sztrichnin}}$ | $= 2{,}0 \cdot 10^{-12}$ |

E gyenge bázisok vizes sav mérőoldattal csak etanolos vagy metanolos oldatban titrálhatók közvetlenül. A meghatározások során azonban az alkaloidbázist többnyire vízzel nem elegyedő oldószerrel izoláljuk, így a közvetlen titráláshoz az oldószert előbb el kellene távolítani, s a visszamaradt alkaloidot pl. etanolban oldva lehetne megtitrálni. Az előzőkben azonban már több ízben utaltunk az oldószer teljes elpárologtatásával járó veszélyekre, így ezt a megoldást általában csak a kinin esetében használják. A többi alkaloidot vizes oldatban főként közvetett sav-bázis-méréssel szokás meghatározni. Éspedig úgy, hogy a vízzel nem elegyedő szerves oldószerrel kioldott alkaloidbázisról az oldószernek (többnyire kloroform) csak mintegy négyötödét desztilláljuk le. Ekkor a visszamaradt kloroformos oldathoz ismert fölöslegben 0,1 n vagy inkább 0,02 n savat mérünk, s az oldószer utolsó részletét most már a savas oldatból forraljuk el. A sav fölöslegét megfelelő indikátor (többnyire metilvörös) mellett visszamérve,

az alkaloid mennyisége a két mérőoldat térfogatának különbségéből már kiszámítható. Tájékozódás kedvéért mellékeljük néhány alkaloid említett módon való meghatározásának titrálási kitevőértékeit, valamint a megfelelő indikátorokat (0,02 n mérőoldatokra) (5. táblázat) [14].

5. táblázat

Néhány alkaloidbázis titrálási kitevője és a javasolt indikátorok (WALES nyomán) [14]

| Sósavas vagy kénsavas | Titrálási kitevő | Használható indikátor | Az indikátor | |
|---|---|---|---|---|
| | | | pH-intervalluma | színe |
| Akonitin | 5,04 | metilvörös | 4,4—6,2 | sárga—piros |
| Arekolin | 4,81 | metilvörös | 4,4—6,2 | sárga—piros |
| Atropin | 5,56 | metilvörös | 4,4—6,2 | sárga—piros |
| | | brómkrezolbíbor | 5,2—6,8 | sárga—bíborvörös |
| Brucin | 4,87 | metilvörös | 4,4—6,2 | sárga—piros |
| Kefaelin | 4,81 | metilvörös | 4,4—6,2 | sárga—piros |
| Cinchonin | 6,02 | brómkrezolbíbor | 5,2—6,8 | sárga—bíborvörös |
| Cinchonidin | 5,90 | brómkrezolbíbor | 5,2—6,8 | sárga—bíborvörös |
| Kokain | 5,20 | metilvörös | 4,4—6,2 | sárga—piros |
| Kodein | 4,86 | metilvörös | 4,4—6,2 | sárga—piros |
| Kotarnin | 5,97 | brómkrezolbíbor | 5,2—6,8 | sárga—bíborvörös |
| Diacetil-morfin | 4,89 | metilvörös | 4,4—6,2 | sárga—piros |
| Emetin | 4,90 | metilvörös | 4,4—6,2 | sárga—piros |
| Etil-morfin | 4,99 | metilvörös | 4,4—6,2 | sárga—piros |
| Homatropin | 5,74 | metilvörös | 4,4—6,2 | sárga—piros |
| | | brómkrezolbíbor | 5,2—6,8 | sárga—bíborvörös |
| Hioszciamin | 5,83 | metilvörös | 4,4—6,2 | sárga—piros |
| Morfin | 4,68 | metilvörös | 4,4—6,2 | sárga—piros |
| Narkotin | 4,43 | brómfenolkék | 3,0—4,6 | sárga—ibolya |
| Nikotin | 5,26 | metilvörös | 4,4—6,2 | sárga—piros |
| Pilokarpin | 4,31 | brómfenolkék | 3,0—4,6 | sárga—ibolya |
| Kinin | 6,12 | brómkrezolbíbor | 5,2—6,8 | sárga—bíborvörös |
| Sztrichnin | 4,81 | metilvörös | 4,4—6,2 | sárga—piros |
| Johimbin | 4,72 | metilvörös | 4,4—6,2 | sárga—piros |

Az alkaloidbázisokat a közvetett alkalimetriás meghatározáshoz, az extrahált natív anyagok, extraktumok vizsgálata során, valamint összetett gyógyszerkészítmények szétválasztásához, az ismételt kirázásos módszerrel izoláljuk. Ezzel az eljárással ugyanis az alkaloid meg is tisztítható. Így a zsírsavakat is tartalmazó minták esetében, pl. alkaloidtartalmú magvak vizsgálatánál, a megsavanyított vizes fázisból először a zsírsavakat rázzuk ki kloroformmal. Csak ez után lúgosítjuk meg a már zsírsavmentes vizes fázist, hogy a lúgos közegből az alkaloidbázist izolálhassuk.

Az alkaloidsók, egyszerűbb összetételű gyógyszerkeverékek alkaloidtartalmát az ún. rövidített kirázásos módszerrel célszerű meghatározni.

*Alkaloidmeghatározás a rövidített kirázást követő titrálással.* Az alkaloidsónak számított mennyiségét analitikai pontossággal, 100 ml-es Erlenmeyer-lombikba mérjük, és azt 2 ml vízben — szükség esetén 1—2 csepp 2 m sósavval — oldjuk. A lombikba kis (3×5 mm-es) lakmuszpapír szeletkét dobunk, és az oldathoz kb. 70 ml kloroformot öntünk. A lombikot jól záró parafadugóval elzárjuk, és erősen összerázzuk. Az elegyhez annyi 2 m ammóniaoldatot csepegtetünk, hogy ne csak a lakmuszpapír kéküljön meg, de az ammónia szaga is érezhető legyen. Amennyiben gyenge savak alkaloidsóit vizsgáljuk, úgy ammónia helyett nátronlúggal lúgosítunk (pl. kodeinium-foszfát vagy fizosztigmínium-szalicilát stb.). A lombik tartalmát erősen összerázzuk, s 5 g finom porrá dörzsölt, vízmentes nátrium-szulfátot szórunk a lombikba, majd azt dugójával elzárva, ismét erősen összerázzuk. (Csak tökéletesen kiszárított vízmentes nátrium-szulfátot szabad használni.) Ha a kloroform az összerázás után nem lenne kristálytiszta, úgy azt ismét 2—3 g nátrium-szulfáttal rázzuk össze. Ezután 3 cm átmérőjű kis tölcsérkébe kb. 0,1 g súlyú, zsírtalanított vattapamatot szorítunk, és azt kloroformmal megnedvesítjük. Az így előkészített szűrőn az alkaloida kloroformos oldatát száraz, 200 ml-es Erlenmeyer-lombikba szűrjük, s a lombikot és a víztelenítésre használt nátrium-szulfátot 3×10 ml kloroformmal utánaöblítjük. A forráselmaradás megelőzésére kevés (0,10—0,12 g) durva horzsakőport szórunk a lombikba. A kloroform zömét ledesztilláljuk. Az 5—10 ml kloroformos maradékhoz 10,00 ml 0,02 n kénsavat csurgatunk, és az elegyet vízfürdőn melegítve, a maradék kloroformot a vizes folyadékból elűzzük. (A kloroform elpárolgását ammóniamentes levegő befúvásával siettethetjük.) A lehűtött folyadékban levő sav feleslegét 0,02 n nátronlúggal megtitráljuk. Indikátorul 1—2 csepp metilvörös-oldatot vagy metilvörös—metilénkék oldatkeveréket használunk.

Alkaloidsókat szokás a *savkomponens alapján* is ellenőrizni, meghatározni. Az alkaloidsót e célra vízben oldjuk, amikor is ezek kismértékben alkaloidbázisra és hidrogénionra hidrolizálnak. Az oldatot lúggal titrálva a hidrolízises folyamat a titrálás ütemében a savtermelés irányába halad és közömbösítődik, s az alkaloidbázis felszabadul. A vízben rosszul oldódó alkaloidbázist kevés kloroformmal külön fázisba szorítjuk, vagyis két fázisban titrálunk. Indikátorként legtöbbször fenolftaleint használunk. Ilyen meghatározások gyógyszerkönyvi módszerként is gyakran szerepelnek.

### *Meghatározások vízmentes oldatban*

Az alkaloidokat báziserősségük alapján vízmentes oldatokban is meghatározhatjuk. A vízmentes titrálások elméleti alapjai analitikai tankönyvek feladatai közé tartoznak, ezért ismertetésük helyett részben Gyenes I.: Titrálás nemvizes közegben c. monográfiára, valamint Schulek E.—Szabó Z. L.: A kvantitatív analitikai kémia elvi alapjai és módszerei c. tankönyv megfelelő fejezetére utalunk.

Az alkaloidok vízmentes közegben való meghatározásának egyik lehetősége — melyet főleg natív anyagoknál, extrakciós elválasztásoknál érdemes használni —, midőn az alkaloidot aprotikus oldószerben (benzol, kloroform) titráljuk pl. kloroformos p-toluol-szulfonsav mérőoldattal. Az ilyen típusú reakcióknál az oldószer gyakorlatilag nem vesz részt a protoncserében. Előnye, hogy az aprotikus oldószerrel kapott kivonatot közvetlenül titrálhatjuk. Felhívjuk azonban a figyelmet arra, hogy az illó bázisokat tartalmazó készítmények esetében a szokásos tisztítás (ismételt kirázás és desztilláció) nem hagyható el.

A vízmentes bázismérések leggyakoribb fajtája a jégecetes perklórsavas mérés, mely főként az alkaloidsók meghatározásához nyújt sok előnyt. Az alkaloidsók bázistartalmát ugyanis a bázis izolálása nélkül közvetlenül mérhetjük. Az alkaloidsót vízmentes jégecetben oldjuk, higany-(II)-acetáttal a sav anionját lekötjük, s a továbbiakban jégecetes perklórsavval már akadálytalanul megmérhetjük a bázistartalmat, pl.

$$2\,Alk\mathrm{HCl} + \mathrm{Hg(OOC.CH_3)_2} = \mathrm{HgCl_2} + 2\,Alk\mathrm{H^+} + 2\,\mathrm{CH_3COO^-}$$

$$Alk\mathrm{H^+} + \mathrm{CH_3COO^-} + \mathrm{CH_3COOHH^+} + \mathrm{ClO_4^-} = Alk\mathrm{H^+} + \mathrm{ClO_4^-} + 2\,\mathrm{CH_3COOH}.$$

A meghatározások gyakorlati részére vonatkozóan részben a már idézett könyvekre, a VI. Magyar Gyógyszerkönyv számos cikkelyére, valamint az 245. oldalon leírtakra utalunk. E módszerek rendkívül leegyszerűsítik az alkaloidok mennyiségi meghatározását, és még összetett gyógyszerkészítmény közvetlen gyors vizsgálatát is lehetővé teszik. Ezeknek a meghatározásoknak természetesen elengedhetetlen feltétele, hogy a készítmény csak kristályvízmentes vegyületeket tartalmazzon. A meghatározás előtt a mintát ki kell szárítani.

## AZ EXTRAKCIÓS ALKALOIDMEGHATÁROZÁSOK FELHASZNÁLÁSA NÉHÁNY ALKALOIDTARTALMÚ ÖSSZETETT KÉSZÍTMÉNY ELLENŐRZÉSÉHEZ

Az ismételt, valamint a „rövidített" kirázást követő és sav-bázismérésen alapuló alkaloidmeghatározási eljárásokat igen jól lehet használni egyes gyógyszerkészítmények ellenőrzéséhez. Az alkaloidsók közül egyik leggyakrabban használt vegyület a kodeinium-klorid, esetleg -foszfát. Emellett gyakori még az etil-morfinium-klorid, efedrinium-kloird. Ezeknek az alkaloidoknak gyakori kísérő hatóanyagai még a szalicilátok (nátrium-szalicilát, acetil-szalicilsav). Analgetikumokban a kodein mellett a koffein, fenacetin is előfordul. A magisztrális rendelések közismert és nagy tételben fogyasztott készítményei a kodeinium-kloridot és antimon-pentaszulfidot tartalmazó osztott porok, tabletták (Pulvis antidoloricus, Pulvis barbamidi compositus, Pulvis codacetini, Pulvis coffacyli cum codeino, Pulvis codeini cum stibio, Pulvis expectorans, Codein-Acisal, Coderit, Epherit). Az ellenőrzés számára egyszerű esetet jelentenek azok a kodeint vagy

etilmorfint, vagy mindkettőt, esetleg még efedrinium-kloridot is tartalmazó vizes oldatok, „cseppek", melyek többnyire még szirupokat sem tartalmaznak (pl. Gutta aethylmorphini, Gutta codeini). Az ízesítőket, főleg szirupokat tartalmazó mixtúrák (Sir. kalii guajacolsulfonici, esetleg még a több hatóanyagot tartalmazó kreozotos szirupok, valamint a Gutta expectorans composita, Mixtura pectoralis) előkészítése már körülményesebb munkát igényel.

Az alkaloidtartalmú összetett gyógyszerkészítmények másik típusa a roboránsok. Ezekben kinin, illetőleg csekély mennyiségben sztrichnin is szerepel (Gutta stomachica, Pilula roborans). A kinines készítmények analízise esetében (főleg ha növényi anyagokat, mint különböző amarumokat és ízesítőket tartalmazó tinktúrákról, pilulákról vagy ún. gyógyborokról van szó) a legcélszerűbb a készítményt sósavval gyengén megsavanyítva szárazra párologtatni. A továbbiakban ugyanúgy extrakciós tisztítás után határozzuk meg a kinintartalmat, mint azt a kinakéreg esetében már ismertettük (233. old.).

Az atropintartalmú gyógyszerek közül pl. ma is szívesen használják a belladonnakivonatot. Jellegzetes típusú készítmények az atropint, esetleg novatropint, valamint papaverint, perparint tartalmazó spazmolitikumok (Pulvis alcalinus cum belladonna, Pulvis antacidus cum belladonna, Pulvis cholagogus, Pulvis atropini composita, Pulvis antispasticus, Pulvis spasmalgeticus, Troparin, Troparin combinatum).

## KODEIN MEGHATÁROZÁSA SZALICILÁTOK VAGY ACETIL-SZALICILSAV MELLETT

A gondosan elporított keverékből vagy tablettából kb. 20—40 mg kodeinium-kloridnak megfelelő mennyiséget, 100 ml-es Erlenmeyer-lombikban 1 ml vízzel valamint az acetil-szalicilsav elszappanosításához elegendő 20%-os nátrium-hidroxid-oldattal elegyítve, 1—2 percre vízfürdőre helyezzük. Az oldat az elszappanosítás után is lúgos maradjon. Ezután a lehűtött elegyet a „rövidített" eljárásnál már leírt módon (236. old.) 70 ml kloroformmal rázzuk össze, s a kodeint az idézett eljárás szerint meghatározzuk.

Az elszappanosított és most már szalicilátként jelenlevő acetil-szalicilsav mennyiségét a nátrium-szulfáttal megkötött vizes fázisból így nehézkes volna meghatározni. Amennyiben azonban a készítmény teljes vizsgálatára törekszünk, úgy a készítményt legjobb kis pohárkában lemérni, s ebben elszappanosítani az acetil-szalicilsavat. A lúgos és a kiválott kodeinbázistól zavaros oldatot kisebb rázótölcsérbe öntjük, háromszor 1—2 ml vízzel utánaöblítjük. A kodeinbázist ezután az ismételt kirázásos módszernél leírtak figyelembevételével ötször 10 ml kloroformmal kirázzuk, s a kodeint sav-bázis-méréssel meghatározzuk. (A kloroformrészleteket előbb mindig a kis pohárkába öntjük, s onnan a rázótölcsérbe.) A rázótölcsérben visszamaradt vizes oldatot ez esetben már felhasználhatjuk a szalicilsav meghatározásához — pl. a Koppeschaar-féle brómozásos eljárással.

Eljárhatunk úgy is, hogy a kodeinium-kloridot és acetil-szalicilsavat vagy nátrium-szalicilátot tartalmazó minta 20—40 mg kodeinium-kloridnak megfelelő mennyiségét szintén rázótölcsérbe juttatjuk, de ez esetben a sósavval jól megsavanyított oldatból 3—4-szer 25—30 ml-es éterrészletekkel először a szalicilsavat, illetőleg az acetil-szalicilsavat rázzuk ki. Az egyesített éteres oldatokat két ízben 1—1 csepp sósavval megsavanyított 5 ml-nyi vízzel rázzuk vissza. A továbbiakban az éterrel kivont acetil-szalicilsav vagy szalicilsav mennyiségét akár súlyméréssel is megállapíthatjuk, ha a vízmentes nátrium-szulfáton leszűrt és tökéletesen víztelenített éteres oldatból az étert ledesztilláltuk, illetve utolsó részleteit vízfürdőn elűztük. A visszamaradt szalicilsav vagy acetil-szalicilsav súlyát megmérve, még további titrimetriás eljárással is ellenőrizhetjük annak mennyiségét. Így kevés etanolban oldva, akár savként is megtitrálhatjuk, vagy pedig a Koppeschaar-féle módszerrel határozhatjuk meg brómozással.

A kodeint a szalicilsavszármazékok éteres kirázása után visszamaradt savas oldatból ammóniás lúgosítás után ismételt kloroformos kirázással izolálják. A kodeintartalmat pedig az ismételt kirázást követően sav-bázis-titrálással mérhetjük meg.

*Megjegyzés:* A leírt eljárás helyett — hasonlóan a morfin és acetil szalicilsav keverékéhez (245, old.) — vízmentes ecetsavban oldva a mintát, annak alkaloidtartalmát jégecetes perklórsavas titrálással is meghatározhatjuk. Nátrium-szalicilátot tartalmazó készítmények ellenőrzésére e módszer már nem alkalmas, mivel a nátrium-szalicilát mennyiségét is bázisként mérnénk hozzá a kodeinhez.

## KODEIN MEGHATÁROZÁSA ANTIMON-PENTASZULFID, VALAMINT ANTIMON-PENTASZULFID ÉS ACETIL-SZALICILSAV MELLETT

A kodein- és acetil-szalicilsav-készítmények ellenőrzésére leírt rövidített módszert használhatjuk antimon-pentaszulfidos gyógyszerek vizsgálatához is. A kodeinium-kloridon és antimon-pentaszulfidon kívül csak ízesítő anyagokat tartalmazó gyógyszerek analíziséhez az 1—2 ml vízben szuszpendált és kb. 20—40 mg kodeinium-kloridnak megfelelő mennyiségű mintát annyi 10%-os ammónium-hidroxiddal lúgosítjuk meg, hogy az antimon-pentaszulfid is feloldódjon. A továbbiakban a meghatározást a rövidített eljárás szerint végezzük el (236. old.).

A szalicilsavszármazékokat is tartalmazó készítményekben már minden esetben nátrium-hidroxid-oldattal lúgosítunk, illetőleg szappanosítjuk el az acetil-szalicilsavat. Az antimon-pentaszulfidot is tartalmazó készítményeknél figyelembe kell azt is venni, hogy a kloroformos kirázás alkalmával egy kevés kén is átmegy a kloroformos fázisba. Ezért ajánlatos a nátrium-szulfáttal víztelenített kloroformos fázis $^4/_5$-ének ledesztillálása után visszamaradt kloroformos oldatot előbb 3 ml 10%-os kénsavval elegyíteni. A kloroform utolsó részleteit csak ezután távolítjuk el levegő befúvásával, enyhe melegítés közben. A kodeint tartalmazó kénsavas vizes oldatot, mely egy kevés kénnel is szennyezett, kicsiny szűrőn meg-

szűrjük, háromszor 1—2 ml vízzel mossuk, majd a további vizsgálatokhoz 1—2 ml-re bepárologtatjuk. A meghatározást ezután a rövidített módszer szerint folytatjuk (236. old.). Az antimontartalom meghatározása céljából eljárásunk kissé módosul (lásd 141. old.).

### KODEIN ÉS EFEDRIN EGYMÁS MELLETTI MEGHATÁROZÁSA

A kodeint és ugyanakkor efedrint is tartalmazó készítményekből először a két alkaloidot együtt határozzuk meg a rövidített módszerrel. Az efedrinbázis illékonysága miatt azonban, ez esetben a sav mérőoldatot még a kloroform ledesztillálása előtt hozzámérjük a kloroformos oldathoz. A kloroformot tehát savas oldatból kell ledesztillálni, illetve kiforralni. A megtitrált oldatot ezután vízfürdőn mintegy 2 ml térfogatra párologtatjuk be, majd meglúgosítva, ismét kirázzuk a rövidített eljárás szerint kloroformmal. Az elkülönített kloroformos oldatot, mely a kodeint és az efedrint tartalmazza, a kloroform zömének ledesztillálása után vízfürdőn szárazra párologtatjuk. A szárazmaradékot kevés 96%-os etanollal oldjuk, s újra beszárítjuk, és ezt a műveletet még kétszer megismételjük. A vízgőzzel illékony efedrinbázist ily módon előzve, a visszamaradt kodeint most már 0,02 n kénsav fölöslegében oldjuk, és a savfölösleg visszamérésével annak mennyiségét meg is határozzuk.

### EFEDRIN MEGHATÁROZÁSA SZALICILÁTOK MELLETT

Az efedrin mellett szalicilátot vagy acetil-szalicilsavat tartalmazó készítmény vizsgálatát feltétlenül a szalicilsav, illetve acetil-szalicilsav éteres kirázásával kell kezdenünk savas közegben. Az efedrinbázist csak a szalicilsav, illetve acetil-szalicilsav eltávolítása után szabadítjuk fel. A vizes oldat meglúgosítására híg nátrium-hidroxid-oldatot (2 m) célszerű használni. A lúgos oldatból az efedrinbázist ismételt kloroformos kirázással izoláljuk. Az oldószert az efedrinbázisról nem szabad ledesztillálni, mert a bázis illékonysága miatt alacsonyabb értékeket kapunk. A meghatározáshoz szükséges 0,1 n, illetve 0,02 n sav mérőoldatot tehát még a kloroform ledesztillálása előtt mérjük a kloroformos oldathoz.

### ATROPIN- ÉS PAPAVERINTARTALMÚ KÉSZÍTMÉNYEK ANALÍZISE

A különböző spazmolitikus hatású tablettáknak, poroknak, cseppeknek rendszerint igen kis mennyiségű atropin és viszonylag nagyobb mennyiségű papaverin a hatóanyagai. E két alkaloid elválasztásához igen előnyösen lehet felhasználni a két alkaloid báziserősségének különbözőségét. A papaverinbázis ugyanis már $p_H = 6$ hidrogénion-koncentrációjú oldatban is szabaddá tehető sóiból, s vízben igen rosszul oldódó lévén, ki is csapódik. Az atropin ezzel szemben nem válik ki.

Az atropin-, egyes esetekben homatropin- és papaverintartalmú készítmények elválasztásához először a mintát 2 m sósavval gyengén

megsavanyított vízben oldjuk, majd a lehetőleg kis térfogatú vizes oldatba annyi kristályos nátrium-acetátot szórunk, hogy még kevés feloldatlan kristály is maradjon az edény alján. Az oldatból a kiválott papaverint kis szűrőpapirosra szűrjük, s megszárítva akár súly szerint is megmérhetjük. Az atropintartalmú szűredékből az atropinbázist — ammóniával erősen meglúgosítva — kloroformmal rázzuk ki, és határozzuk meg a szokásos módon.

## EXTRACTUM BELADONNAE-T TARTALMAZÓ KÉSZÍTMÉNYEK VIZSGÁLATA

A belladonnakivonat atropintartalmának meghatározásakor ügyelni kell, mert az extraktumban zsírsavak is vannak. A zsírsavak az ammóniával való lúgosításkor ammóniát kötnek meg, ami az alkaloidbázis közvetett titrálásakor szintén fogyaszt savat, s ez úgynevezett „szappanhibát" okoz.

Az atropinmeghatározást pilulák, tabletták esetében komplikálhatják egyéb jelenlevő anyagok is, mint fenizatin, frangula, továbbá liquiritia-kivonat, valamint még a sztearinszappan is. Az ilyen összetételű készítményből az analízishez szükséges mennyiséget gondosan elporítjuk, majd sósavval megsavanyított etanollal kivonatot készítünk. A sósavas alkoholos oldatot bepárologtatva, a zsírsavak és a sztearin, esetleg a fenizatin is kiválnak. Ezeket savas közegben ismételt kloroformos kirázással eltávolíthatjuk, az atropinium-klorid a vizes fázisban marad vissza. A savas kirázás után egyesített kloroformos részleteket feltétlenül célszerű sósavval megsavanyított vízzel visszarázni. A mosóvízzel egyesített sósavas vizes oldatot ammónium-hidroxiddal lúgosítjuk meg, s az atropint az ismételt kirázást követő sav-bázis-méréssel meghatározzuk (234 old.).

## KODEIN ÉS PROKAIN EGYMÁS MELLETTI MEGHATÁROZÁSA

Injekciós készítményben előfordulhat kodein mellett prokain is. Mivel a prokainium-klorid mint „műalkaloid" az alkaloidmeghatározás során teljesen azonos módon viselkedik az alkaloidokkal, az extrakciós alkaloidmeghatározással a két bázist együtt mérjük. Ha viszont az együttesen megtitrált két bázist lúggal forraljuk, a prokain mint észtervegyület p-amino-benzoesavra és dietil-amino-etanolra hidrolizál, utóbbi pedig kiforralható. Titrálás után tehát a lúgos oldatból kloroformmal most már csak a kodeinbázist tudjuk izolálni, illetve meghatározni, mivel a p-amino-benzoesav a vizes fázisban marad. A hidrolízishez nem szabad erősen lúgosítani, mert erősen lúgos oldatban forralva, alacsonyabb kodeinértékeket kapunk.

Egy-egy meghatározáshoz a két bázisnak kb. 40—40 mg-nyi mennyiségét tartalmazó mintát veszünk. A legfeljebb 50 ml össztérfogatú oldatot 1 ml 10%-os ammóniával lúgosítjuk meg, majd 15—20

ml kloroformmal 5—6-szor kirázzuk. Az egyesített kloroformos fázisból a két alkaloid mennyiségét 0,02 n méretben a szokásos sav-bázismérésen alapuló módszerrel meghatározzuk. Ezután a megtitrált oldathoz a bázisokra fogyott 0,02 n savval egyenértékű 0,02 n lúgmennyiség kétszeresét öntjük, s az elegyet vízfürdőn mintegy fél órán át melegítjük, hogy az észter tökéletesen elhidrolizáljon. A lehűtött oldatot még 1 ml 10%-os ammónium-hidroxiddal is meglúgosítjuk, kloroformmal (5—6-szor 15—20 ml) a kodeinbázist kirázzuk, és mennyiségét a szokásos módon 0,02 n méretben meghatározzuk. A második mérés már kizárólag a kodein mennyiségét adja meg, a prokain mennyiségét az összbázis-tartalomra fogyott savmennyiség és a kodeinre fogyott savmennyiség különbségéből számíthatjuk ki.

## A MORFINTÍPUSÚ ALKALOIDOK MEGHATÁROZÁSA EXTRAKCIÓS ELVÁLASZTÁST KÖVETŐ SAV-BÁZIS-TITRÁLÁSSAL

Az alkaloidbázis-extrakción alapuló meghatározások közül külön kell foglalkoznunk a morfin- és morfinhoz hasonló típusú, szabad fenolos OH-csoporttal rendelkező alkaloidokkal. Ezek az alkaloidok a szabad fenolos OH-csoportjuk következtében alkáliákkal, sőt alkáliföldfémekkel is vízben jól oldódó fenolátokat képeznek, s így nem extrahálhatók a poláros oldószerekkel, mint benzol, kloroform, de még a kissé poláros éterrel sem. Mindemellett természetesen savas közegben sem oldják az említett oldószerek, hiszen e vegyületek nitrogénje protonfelvétellel savas közegben is polárossá válik, s így vízben jól oldódik. Az ilyen „kettős jellemű" alkaloidok szabad bázisként — vagyis amikor a fenolos OH hidrogénje sincs szubsztituálva alkálival, és a nitrogén sincs protonálódva — csakis meghatározott $p_H$-értéknél léteznek. A morfinbázisnál ez $p_H = 8{,}0—9{,}6$ körül van. A szabad bázis extrakciójához pedig általában olyan oldószerelegy szükséges, mely oxigénatomot nem tartalmazó apoláros oldószerből és egy kissé már polárosabb, tehát oxigénatomot is tartalmazó oldószerből áll. Ilyen elegy a kloroform—izo-propanol 3 : 1 térfogatarányú elegye. Egyébként a tiszta kloroform, valamint az éter is sokkal rosszabbul oldja a morfinbázist, mint az amil- vagy butilalkohol.

A morfinmeghatározást a többi alkaloidmeghatározással szemben még az is megnehezíti, hogy a natív anyagok — mint pl. az ópium, Extractum opii, Tinctura opii stb. — vizsgálatánál a morfin mennyiségét a mindig jelenlevő, de a morfinhoz hasonló kábító hatással nem rendelkező társalkaloidok mellett kell meghatározni.

A társalkaloidok egy része, mint az igen gyengén bázikus narkotin és a papaverin már $p_H = 6$ körüli értéknél szabaddá válik sóiból. A narkotin viszont erősebben lúgos közegben a laktoncsoport felszakadása következtében, szintén oldódik vízben. A társalkaloidok egy másik csoportja, mint pl. a fenolos OH-csoportján metilezett kodein vagy etilcsopor-

tot tartalmazó etil-morfin, vagyis a morfin alkiléterei $p_H = 8$ körül válnak szabaddá a morfinnal együtt. Erősebben lúgos közegben viszont a morfin, és a karboxilcsoporttal rendelkező, tehát szintén kissé poláros narcein is, vízben oldódnak. További nehézséget okoz a morfin meghatározásánál az ópiumban levő mekonsav, hiszen az ópiumalkaloidok mekonsavhoz kötve találhatók az ópiumban és az ópiumkivonatokban is. A mekonsav mennyisége ezenfelül még eléggé változó is. Az ópiumalkaloid-bázisokat szintén ammóniával lúgosítva tesszük szabaddá. Ilyenkor az ammónia és ammónium-mekonát pufferrendszer miatt — különösen, ha elég sok a mekonsav az ópiumban — csak meglehetősen nagy ammóniafölöslegre csapódnak ki az alkaloidok a vizes oldatból. A nyers ópium emellett zsírsavakat, gyantás anyagokat is tartalmaz, amelyek lúgosításkor erős emulzióképződést okozhatnak.

A morfinium-kloridot tartalmazó gyógyszeres keverékekből sem lehet a morfint a többi alkaloidhoz hasonló módon izolálni, egyrészt a morfinnak a már említett kémiai tulajdonságai, oldékonysága, másrészt a leggyakoribb kísérő hatóanyagok miatt sem. Igen gyakori kísérő hatóanyag az acetil-szalicilsav és a nátrium-szalicilát. Mindkét vegyület meglehetősen magas pufferkapacitású pufferrendszert képez az ammónium-hidroxiddal, s így a morfin kvantitatív kicsapása és extrakciója nem biztosított.

A morfin extrakciós meghatározására régóta ismert kereskedelmi módszerek — mint a „helfenbergi" módszer [15a], továbbá a Debourdeaux-módszer [15a] — gyógyszeres keverékek meghatározására nem alkalmasak. Ugyanis valamennyi régebbi eljárás, mely akár ammónium-hidroxidot, akár kalcium-hidroxidot javasolt lúgosítás céljára, az ópium mekonsavtartalmával is számol. Márpedig a mekonsavtartalom ingadozó lévén, e módszerek csakis a szokásos mekonsavmennyiségekre empirikusan megállapított arányok esetében adnak elfogadható eredményt. Érthető tehát, hogy ezekkel az eljárásokkal natív anyagok esetében az eredmények bizonytalanok lesznek, sőt a tiszta morfinium-klorid, valamint ennek gyógyszeres keverékei meg sem határozhatók. Ugyanígy nem alkalmas az ún. Opium concentratum típusú készítmények ellenőrzésére sem, mivel azok az ópiumnak sósavas extrakcióval készült magas morfin- és társalkaloid-tartalmú készítményei.

Az itt részletesen felsoroltak figyelembevételével a morfinextrakciót követő, sav-bázis-mérésen alapuló meghatározáshoz a morfinbázist $p_H = 9{,}2$ lúgosságú oldatból kloroform és izo-propanol 3 : 1 térfogatarányú keverékével lehet a legeredményesebben kivonni. E célból az oldat $p_H$-ját az egyes feladatoktól függően vagy timolkékindikátor mellett állítjuk be, vagy olyan arányban elegyítjük 4%-os nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal, hogy az oldat nátrium-hidrogén-karbonátra nézve 0,8%-os legyen, melynek $p_H$-ja szintén 9,2 körül van. A társalkaloidoktól nátrium-hidroxid-oldattal meglúgosított közegben kloroformos kioldással lehet megszabadulni, mert ilyenkor a morfin a vizes fázisban marad. Natív anyagokból a ballasztanyagokat nátrium-tetrahidroxo-plumbát(II)-oldattal [$Na_2Pb(OH)_4$, régebbi nevén nátrium-plumbit] lehet eltávolítani.

## MORFINIUM-KLORID MORFIN- ÉS TÁRSALKALOID-TARTALMÁNAK MEGHATÁROZÁSA

A gyógyszerkereskedelemben levő morfinsók, így a morfinium-klorid is tartalmazhatnak a morfinon kívül társalkaloidokat. A morfinnak és a társalkaloidoknak a már említett alapelvek szerinti meghatározását az alábbiak szerint végezzük.

A morfinium-kloridnak analitikai pontossággal lemért mintegy 0,50 g-nyi mennyiségét rázótölcsérben 5 ml víz és 5 ml 2 m nátrium-hidroxid-oldat elegyében oldjuk. A lúgos vízben oldva maradt nátrium-morfinát mellől a társalkaloidokat öt ízben 15—15 ml kloroformmal kirázzuk (lásd az extrakciós eljárásoknál leírt szempontokat, 229. old.). Az összegyűjtött kloroformos oldatokat 3 csepp 2 m nátrium-hidroxid-oldattal meglúgosított 5 ml vízzel visszarázzuk. Az összesen mintegy 75 ml térfogatú kloroformos oldat a társalkaloidokat, a mintegy 15 ml térfogatú egyesített lúgos vizes oldat a morfint tartalmazza.

A *morfintartalom* meghatározásához a rázótölcsérben levő lúgos vizes oldatot (kb. 15 ml), 2 m sósavval semlegesítjük, néhány kis lakmuszpapír szeletkét használva jelzőként. A semleges vizes oldathoz 25 ml kloroform—izo-propanol oldószerelegyet (3 térf. kloroform, 1 térf. izo-propanol) és 5 ml 4%-os nátrium-hidrogén-karbonát-oldatot öntünk, s az így kb. 9,2 $p_H$-jú vizes oldatból a morfinbázist az oldószereleggyel kirázzuk. A fázisok szétválása után az alsó oldószeres fázist vízmentes nátrium-szulfáttal fedett kis zsírtalan vattapamaton 150—200 ml-es Erlenmeyer-lombikba szűrjük. A morfin kirázását még 3-szor 25 ml oldószereleggyel megismételjük, s a megszűrt oldatokat egyesítjük. Az oldószer zömét óvatosan ledesztilláljuk, s a maradékot vízfürdőn ez esetben szárazra is párologtatjuk.

A továbbiakban a morfinbázis mennyiségét sav-bázis-méréssel állapítjuk meg. E célból a szárazmaradékot 20,00 ml 0,1 n sósavban — esetleg enyhe melegítéssel — oldjuk, s a sósav feleslegét — metilvörös indikátort használva jelzőként — 0,1 n nátrium-hidroxid-oldattal visszamérve, a két mérés különbségéből a morfin mennyiségét kapjuk meg.

1,00 ml 0,1 n sósav 28,53 mg vízmentes morfinbázist, illetve 37,58 mg morfinium-kloridot mér.

A *társalkaloidok* mennyiségének megállapításához a kloroformos oldatot (75 ml), 1—2 g vízmentes nátrium-szulfáttal rázzuk össze, és kis vattapamaton 200 ml-es Erlenmeyer-lombikba szűrjük, majd a nátrium-szulfátot még kétszer 5—5 ml kloroformmal utána is öblítjük. Ezután a társalkaloidokról a kloroformot mintegy 5 ml-re ledesztilláljuk, s a maradékhoz 5,00 ml 0,02 n kénsavoldatot mérünk. A kénsavas elegyből a kloroformot vízfürdőn elűzzük, majd a lehűtött oldatban a kénsav fölöslegét 0,02 n nátrium-hidroxid-oldattal visszamérjük, metilvöröst használva jelzőül. A két mérés különbségéből az összes társalkaloid mennyiségét együtt kapjuk meg, és többnyire morfinban fejezzük ki.

1,00 ml 0,02 n kénsav 5,707 mg vízmentes morfinbázisban, illetőleg 7,517 mg morfinium-kloridban kifejezett társalkaloid-mennyiséget mér.

## MORFIN MEGHATÁROZÁSA ACETIL-SZALICILSAV MELLETT

A morfinium-kloridot és acetil-szalicilsavat tartalmazó porkeverékből analitikai pontossággal 5—30 mg morfinbázisnak megfelelő mennyiséget 25 ml-es főzőpohárban 5 ml 10%-os nátrium-hidroxid-oldatban oldunk, és az acetil-szalicilsav dezacetilálása végett 2—3 percre vízfürdőre helyezzük. A lehűtött lúgos oldat $p_H$-ját — 2 csepp timolkék indikátort használva jelzőként — n sósavval $p_H = 9{,}2$-re állítjuk be (a kék színű oldat éppen sárga színbe vált át). Az oldatot 50—100 ml-es rázótölcsérbe öblítjük, s a pohárkát három ízben 10—10 csepp vízzel utánaöblítjük. Az összesen mintegy 10 ml térfogatú oldatból a morfinbázist ötször 15—15 ml kloroform—izo-propanol oldószereleggyel kirázzuk. A vattán megszűrt és egyesített oldószerrészleteket háromszor 5 ml 0,8%-os nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal visszarázzuk, s a hidrogén-karbonát-oldatot 3—4 ml kloroformmal mossuk, majd ezt is az oldószerelegyhez öntjük. A morfinbázist tartalmazó oldószerelegyet kevés vízmentes nátrium-szulfáttal fedett zsírtalan vattapamaton kb. 200 ml-es lombikba szűrjük. Az oldószer zömét ledesztilláljuk, majd 10,00 ml 0,02 n kénsavval elegyítve, a kloroform utolsó nyomait is elűzzük. A sav feleslegét 0,02 n nátrium-hidroxid-oldattal visszamérjük, metilvörös indikátort használva jelzőként.

1,00 ml 0,02 n kénsav 7,517 mg morfinium-kloridot jelez.

A lúgos hidrolízis után a vizes oldatban szalicilátként visszamaradt acetil-szalicilsav mennyiségét a legegyszerűbben a szalicilsav bromatometriás meghatározásával állapíthatjuk meg. (Ennek részleteit a 350. oldalon írjuk le.)

A módszerrel a 15—30 mg morfinium-klorid kielégítő pontossággal határozható meg 1—1 g acetil-szalicilsav, illetve nátrium-szalicilát mellett.

## MORFINMEGHATÁROZÁS GYÓGYSZEREKBEN VÍZMENTES TITRÁLÁSSAL

A morfinium-kloridot és acetil-szalicilsavat tartalmazó gyógyszeres készítmények morfintartalmát gyorsan és közvetlenül jégecetes perklórsavas titrálással is meghatározhatjuk. A jégecetes oldatban a meghatározásnál az acetil-szalicilsav indifferens anyagként viselkedik. Tekintettel arra, hogy az ilyen készítmények egy-egy adagjának a morfinium-klorid-tartalma általában 5—10, legfeljebb 20 mg szokott lenni, adagonkénti ellenőrzés esetében 0,02 n méretben kell dolgoznunk, mivel 1,00 ml 0,02 n perklórsav 6,436 mg vízmentes morfinium-kloridot jelez. A meghatározás során egyébként a VI. Magyar Gyógyszerkönyvben (II. 758. old.) a morfinium-klorid ellenőrzésére leírtak szerint járunk el. A jégecetben oldott mintát vízmentes ecetsavas higany(II)-acetáttal is elegyítjük, s indikátorként jégecetes genciánaibolya-oldatot használunk. Megemlítjük, hogy a morfinium-klorid 3 molekula kristályvize egyetlen meghatározás során sem okoz észlelhető titrálási hibát.

## A MORFIN GYORS PORALOGRÁFIÁS MEGHATÁROZÁSA ACETIL-SZALICILSAV MELLETT

A morfin Baggesgard-Rasmussen-féle polarográfiás meghatározásának lényege, hogy savas közegben nitritoldattal reagáltatva („nitrozálva"), az egyébként polarográfiásan inaktív morfin nitrozo-morfinná alakul, mely már lúgos közegben polarografálható. E meghatározás kritikai vizsgálata során megállapítást nyert, hogy a morfinmeghatározást számos alkaloida nem zavarja, így a narkotin (7×), narcein (5×), kodein (10×), papaverin (10×), etil-morfin (4×), dihidrokodein (6×), valamint az efedrin és a homatropin sem. (A nevek mellett szereplő szám az alkaloidnak vagy más gyógyszernek a morfinhoz viszonyított mennyiségét jelenti.) Nem zavarja a mérést a barbitál (10×), fenobarbitál (10×), koffein (10×), acetil-szalicilsav (4×) s a fenacetin sem. Ezzel szemben az apomorfin, heroin, dihidrokodeinon, azofén, amidazofén, buto-barbitál s a bróm-valero-karbamid mellett a meghatározást már nem lehet elvégezni.

A morfin és acetil-szalicilsav gyors meghatározásához — mivel a morfinhoz képest az acetil-szalicilsav általában közel tízszeres mennyiségben van jelen — a morfinium-kloridot n sósavval ki kell oldani. Az acetil-szalicilsav n sósavban mindössze 0,3—0,4%-ban oldódik. Így kb. 1—2 g acetil-szalicilsav mellől a morfinium-kloridot 20 ml n sósavval oldjuk ki, majd a sósavas oldatot 100,00 ml-re hígítjuk. A morfin polarográfiás mérése elég érzékeny lévén, így az előbbi hígítással küszöbölhetjük ki az acetil-szalicilsav kismérvű zavarását is. Az így kapott törzsoldatnak — mely 5—100 mg vízmentes morfint tartalmaz 100 ml-ben — 5,00 ml-es részleteit használjuk fel egy-egy méréshez. A nitrozáláshoz 2,00 ml m nátrium-nitrit-oldattal elegyítjük a sósavas mintát, s öt perc múltán (ennyi idő szükséges a kvantitatív nitrozáláshoz) 3,00 ml 20%-os kálium-hidroxid-oldattal lúgosítjuk meg az elegyet (a zselatinoldatból 1 ml-t használunk).

A lúgos oldatot hidrogéngáz átáramoltatásával levegőtlenítjük, majd megkezdjük a polarografálást. Hasonlóan járhatunk el morfinium-klorid-, koffein- és acetil-szalicilsav-tartalmú készítmények vizsgálatánál is, mivel a koffein sem zavarja a morfin polarográfiás mérését. Megfelelő érzékenységű felvétel és addíciós kiértékelési eljárás mellett ±3% pontosság érhető el. A meghatározást célszerű az addíciós kiértékeléshez készített és ismert töménységű morfinoldat polarografálásával kezdeni (251. old.).

## AZ ÓPIUM- ÉS ÓPIUMKÉSZÍTMÉNYEK MORFINTARTALMÁNAK MEGHATÁROZÁSA EXTRAKCIÓS ELVÁLASZTÁST KÖVETŐ SAV-BÁZIS-MÉRÉSSEL

Az Opium-ot, a Pulvis opii-t, vagyis a már meghatározott (10%) morfintartalomra beállított ópiumport előzőleg 60°-on, az Extractum opii-t 100°-on szárítjuk, s finoman elporítjuk. Egy-egy meghatározáshoz az ópiumból és ópiumporból 0,50 g-ot, az ópiumkivonatból 0,20 g-ot mérünk analitikai pontossággal kisebb (4—6 cm ∅) üvegcsé-

szébe. Az ópiumtinktúrából 5,00 g-nyi mennyiséget használunk fel egy-egy analízishez. Elegendő ±1 mg eltéréssel lemérni, mérés közben óraüveggel lefedett csészében. A tinktúrát vízfürdőn méz-sűrűségűre párologtatjuk be. Az előkészített és lemért mintákat 2 ml 2 m nátrium-hidroxid-oldattal kis üvegpisztillus segítségével teljesen egynemű péppé dörzsöljük. (Az ópiumport addig dörzsöljük, míg az már nem recseg.) Az így kapott lúgos pépet 5-ször 1—1 ml nátrium-tetrahidroxo-plumbát(II)- (Na-plumbit) oldattal (1,64 g krist. ólom-acetátot 100 ml 2 m nátrium-hidroxid-oldatban oldunk) s vízzel 50 ml-es mérőlombikba öblítjük és jelig kiegészítjük. Az elegyet jól összerázzuk, s száraz redős szűrőpapíron (6 cm ∅) mindjárt meg is szűrjük. Az oldatot úgy öntjük a szűrőre, hogy a csapadék lehetőleg a lombikban maradjon.

E művelet során egyrészt a különböző gyantáktól és viaszoktól, valamint a narkotintól és a társalkaloidok nagy részétől is megszabadulunk, s a szűredékbe a vízben oldódó nátrium-morfinát jut. A felfogott szűredék 40,00 ml-es részleteit 50 ml-es mérőlombikban 1,2 ml 50%-os kénsavval elegyítjük, és vízzel 50 ml-re egészítjük ki. A kicsapódó ólom-szulfát felületén a színanyagok, zsírsavak is megkötődnek. A csapadékos elegyet száraz redős papírszűrőn (6 cm ∅) ismét megszűrjük. (Amennyiben a szűrlet zavaros, úgy ismételt felöntéssel teljesen tisztára szűrjük.) A szűredékből 40,00 ml-es részletet kis (50 ml-es) főzőpohárban 2 m nátrium-hidroxid-oldattal lesemlegesítünk, majd 1 csepp 2 m sósavval éppen megsavanyítjuk (indikátorként kis lakmuszpapír szeletkéket szórunk az oldatba), s térfogatát vízfürdőn mintegy 5 ml-re bepárologtatjuk. A tömény oldatot — amennyiben csapadékos, úgy kis vattapamaton át megszűrjük — kisebb (100 ml-es) rázótölcsérbe öntjük, s a poharat 3-szor 1 ml — 1 csepp 2 m sósavval megsavanyított — vízzel utánaöblítjük. Ezután a savas oldatot 3 ml 2 m nátrium-hidroxid-oldattal ismét meglúgosítjuk, és ezt 3-szor 20—20 ml kloroformmal kirázzuk. A fázisok elkülönülése után — melyek közül a vizes fázis a morfint, a kloroformos oldatok a tisztítás után még visszamaradt társalkaloidokat tartalmazzák — az egyesített kloroformos részleteket egy másik rázótölcsérben 5 ml víz és 3 csepp 2 m nátrium-hidroxid-oldat elegyével kimossuk. A mosóvizet az előző kivonásnál visszamaradt lúgos vizes oldattal elegyítjük, és 50%-os kénsavval semlegesítjük, majd 2 m nátrium-hidroxid-oldattal éppen meglúgosítjuk, s ezt a gyengén lúgos oldatot n sósavval gondosan semlegesítjük, illetőleg legfeljebb 1 csepp savval megsavanyítjuk (indikátorként kis lakmusz-szeletkéket használunk). E műveletek során ügyeljünk arra, hogy a vizes fázis térfogatát fölöslegesen ne szaporítsuk, s az legfeljebb 20—22 ml legyen (amennyiben több, úgy be kell párologtatni).

A gondosan beállított kémhatású vizes oldathoz 25 ml kloroform és izo-propanol 3 : 1 arányú elegyét és 5 ml 4%-os nátrium-hidrogén-karbonát-oldatot öntünk, s jól összerázzuk. Az ily módon kb. $p_H = 9$-re beállított oldatból a morfinbázis felszabadul, s a fázisok szétválása után az alsó oldószerelegyes fázisba oldódik át. Az

elkülönített alsó oldószeres fázist most már víztelenítés céljából kevés vízmentes nátrium-szulfáttal fedett vattapamaton át szűrjük egy 200 ml-es Erlenmeyer-lombikba. A morfin utolsó részleteinek a kivonása céljából még 3-szor 25—25 ml kloroform—izo-propanol eleggyel a kirázást megismételjük, s ezeket az oldószerrészleteket is elkülönülés után az előzőhöz szűrjük. Az oldószer zömét ledesztilláljuk, s az utolsó részleteit vízfürdőn űzzük el. A visszamaradt morfinbázist a várható morfintartalom szerint 10,00, illetőleg 20,00 ml 0,02 n kénsavban oldjuk, majd a lehűtött oldatban a sav fölöslegét 0,02 n nátrium-hidroxid-oldattal mérjük vissza, metilvörös vagy metilvörös-metilénkék indikátor jelenlétében. Igen fontos, hogy az oldatból a végpont előtt a szén-dioxidot jól kiforraljuk.

A leírt hígításokat figyelembe véve — minthogy a titrálás során csak a morfintartalom 64%-át mértük meg — a morfin mennyiségét az alábbiak alapján kapjuk meg:

$$\text{Vízmentes morfin } \% = \frac{0{,}5707 \cdot \text{fogyott ml 0,02 n kénsav}}{\text{bemérés} \cdot 0{,}64}.$$

*A „Pulvis opii et ipecacuanhae" morfintartalmának meghatározása*

Az ún. Dover-por morfintartalmának ellenőrzéséhez a mintából 1 g-ot mérünk le analitikai pontossággal, majd 5 csepp 2 m sósavval s 5 ml vízzel jól eldörzsölve, vízfürdőn bepárologtatjuk. A sósavval kissé fellazított állományú mintát ezután ugyanúgy kezeljük, mint azt az ópium vizsgálatánál leírtuk (246. old.).

*„Opium concentratum" készítmények morfintartalmának meghatározása*

Az ópium és néhány készítménye vizsgálatánál leírtakkal azonos elvek alapján határozhatjuk meg a különböző dúsított ópiumkészítmények, mint az Opium concentratum, Pantopon, Domopon morfintartalmát is. E dúsított készítmények sósavas só alakjában tartalmazzák az alkaloidokat, éspedig a morfint 50%-ban (vízmentes morfinbázisra számítva), a társalkaloidokat pedig 30—34%-ban. A készítmények vízben elég jól is oldódnak. Mivel e koncentrátumok mekonsavat már nem tartalmaznak, így a mekonsav—ammónia pufferrendszereken alapuló morfinmeghatározási eljárások („helfenbergi" módszer, Debourdeaux-módszer [15a], vagy „meszes" eljárás) e készítmény esetében nem is használhatók. A részletesen is ismertetésre kerülő módszer csak kisebb részleteiben különbözik az ópiumnál leírtaktól.

Az „Opium concentratum" készítményből egy-egy meghatározáshoz 0,25 g-nyit mérünk be analitikai pontossággal, és azt egy rázótölcsérben 3 ml víz és 3 ml 2 m nátrium-hidroxid-oldat elegyében oldjuk. E nátronlúgos oldatból a nátrium-morfinát mellől 5-ször 10 ml kloroformoldattal rázzuk ki a társalkaloid-bázisokat. Az egyesített kloroformos oldatok visszarázásához (másik rázótölcsér-

ben) 1—2 csepp 2 m nátrium-hidroxid-oldattal meglúgosított 3 ml vizet veszünk, amit a visszarázás után az eredeti lúgos oldathoz elegyítünk. Legegyszerűbb, ha a *társalkaloidokat* tartalmazó kloroformos oldatot vízmentes nátrium-szulfáttal fedett kis vattapamaton át kevés horzsakővel együtt már előre megmért 100 ml-es száraz lombikba szűrjük. Az oldószer ledesztillálása után a társalkaloidok mennyiségét súlyuk alapján is megmérhetjük.

A *morfinbázis izolálása* végett a lúgos vizes oldatot sósavval kis lakmuszpapír szeletkék jelenlétében gondosan semlegesítjük. E semleges oldatot először az oldószereleggyel — 15 ml kloroform—izo-propanol eleggyel (3 : 1) —, majd 3 ml 4%-os nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal elegyítjük, és összerázzuk. A kirázást még további 3-szor 15 ml oldószereleggyel megismételjük. A morfint tartalmazó kloroform—izo-propanol elegyeket vízmentes nátrium-szulfáttal fedett és előzőleg zsírtalanított (petroléterrel kimosott és megszárított) vattapamaton átszűrve egyesítjük. Az oldószert a már ismert módon ledesztilláljuk és elűzzük. A morfinbázist 10,00 ml 0,1 n sósavban oldjuk fel enyhe melegítéssel, s a sav fölöslegét 0,1 n nátrium-hidroxid-oldattal mérjük vissza. Indikátor: metilvörös.

1,00 ml 0,1 n sósav 28,53 mg vízmentes morfinbázist jelez.

Amennyiben a dúsított ópiumkészítményeknek csak a morfintartalma érdekel bennünket, úgy elegendő, ha 50 mg-nyi mintából indulunk ki, s ez esetben természetesen az izolált morfinbázist 0,02 n méretben titráljuk meg. (Oldás 10,00 ml 0,02 n kénsavban.)

A *dúsított ópiumból (Opium concentratum)* 2%-os és 4%-os injekciók is kerülnek forgalomba 1 ml-es ampullákban, sőt 0,02 g dúsított ópiumot tartalmazó tabletták is.

Az *injekciók* tartalmi meghatározásához a 2%-os injekcióból legalább 3 ml-t, a 4%-osból 2 ml-t használunk fel egy-egy meghatározáshoz. A 2%-os injekció 3 ml-ét közvetlenül, a 4%-os injekció 2 ml-ét még 1 ml vízzel hígítva fogjuk 3 ml 2 m nátronlúggal rázótölcsérben elegyíteni. Ezt a lúgos oldatot a továbbiakban az Opium concentratum készítmények vizsgálatára leírt módon kezeljük (248. old.). Először kloroformmal a társalkaloidokat távolítjuk el, majd a nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal pufferolt közegből kloroform—izo-propanol eleggyel a morfint izoláljuk. A morfint ez esetben szintén 0,02 n méretben határozzuk meg, a társalkaloidok mennyiségétől ilyenkor eltekintünk. Abban az esetben, ha a társalkaloidok mennyiségét is meg kívánjuk határozni, úgy arányosan többet mérünk be az injekciókból.

A *tablettázott készítményből* mintegy 30—50 mg morfinbázisnak megfelelő mennyiségű tablettát (3—5 tabletta, mivel ezek morfintartalma kb. 10 mg) gondosan elporítunk, majd kb. 30—50 mg-nyit analitikai pontossággal bemérünk. A tablettaport kis szűrőpapirosra visszük, s a tabletta segédanyagok mellől a dúsított ópiumot kevés sósavval megsavanyított s enyhén megmelegített 90%-os etanol kisebb részleteivel kioldjuk. Az így kapott kivonatot vízfürdőn beszárítjuk, s ezt a továbbiakban ugyanúgy kezeljük, mint ahogy ezt az

„Opium concentratum" meghatározásánál leírtuk. Az említett mennyiségű minta felhasználásával ismét csakis 0,02 n méretben határozhatjuk meg a morfintartalmat, s a társalkaloidokat csak eltávolítjuk, de nem határozzuk meg.

*A morfin meghatározása a morfingyártás köztitermékeiben*

A morfin ipari előállítása során — mely nálunk a Kabay-féle szabadalom alapján a száraz mákszalmából (a már üres mákgubó és a szár egy része) történik — mind a mákszalma, mind pedig a gyártásközi extrakt termékek morfintartalmának ellenőrzése igen jelentős. A tapasztalat szerint előkészítő eljárásként célravezetőnek bizonyult, a sósavas propanolos vagy esetleg etanolos teljes kivonás után kapott kivonattal végezni a meghatározásokat. A sósavas kivonatot a dúsított ópiumkészítményekhez hasonló módon lehet vizsgálni, illetőleg ez a sósavas kivonat polarográfiás ellenőrzés céljaira is használható.

*Mákgubó és mákszalma előkészítése a vizsgálathoz.* A vizsgálathoz, hogy jó átlagmintát kapjunk, 15—20 g-nyi mákgubót, illetve száraz mákszalmát érdes falú mozsárban durva porrá őrölünk, s ezt szükség esetén még kalcium-oxid fölött ki is szárítjuk. Egy egy meghatározáshoz mintegy 5 g-nyit mérünk le mg pontossággal, s ezt zárt körfolyamatos kivonással (pl. a 231. oldalon leírt perforátorban) mintegy 100 ml, kb. 0,1 n sósavtartalomnak megfelelő sósavas n-propanollal kb. 3—4 órán keresztül, teljes kivonásig extraháljuk. (A kivonás befejezése előtt a perforátorból lecsepegő propanolos oldatból a T-csap megfelelő elfordításával vett minta 0,1 n jódoldattól nem zavarosodhat meg.) A kivonás befejeztével a papírhüvelyt a benne maradt kivont drogporral együtt eltávolítjuk, a T-csapot megnyitjuk, s a hűtés fenntartása mellett most már a készüléket desztillálóként is használva, a propanol zömét a kivonatról ledesztilláljuk. Az oldószer utolsó részleteit vízfürdőn elpárologtatjuk, s a kivonatot beszárítjuk. A szárazmaradékot — mely a morfin és társalkaloidok sósavas sóit, valamint még különböző fenolszármazékokat is tartalmaz — kb. 25 ml n sósavval 10—15 percig vízfürdőn melegítjük, oldjuk. A forró sósavas kivonatot lehűtés után kis vattapamaton keresztül rázótölcsérbe szűrjük. A vattaszűrőt s a rajtamaradt csapadékos ballasztanyagokat még háromszor 5 ml n sósavval utánamossuk, s a sósavas oldatból 4—5-ször 10—15 ml kloroformmal a fenolszármazékokat kirázzuk. A visszamaradt vizes fázist 100 ml-es lombikba öblítjük, és a kloroform nyomait kiforraljuk. A lehűtött sósavas oldatot kis vattapamaton át 50 ml-es mérőlombikba szűrjük, s a lombikot jelig töltjük. Ennek a sósavas törzsoldatnak a várható morfintartalomtól függően választott megfelelő mennyiségű részleteit használhatjuk fel az analízishez. A száraz mákgubó 0,3—0,4% morfint tartalmaz. Analitikai eljárásként vagy a dúsított ópiumkészítmény (Opium concentratum) ellenőrzésére leírt módszert, vagy a *Baggesgaard-Rasmussen*

és munkatársai által leírt polarográfiás morfinmeghatározási eljárást használhatjuk.

*Az extrakciós módszerhez* a számított mennyiségű sósavas oldatot kis üvegcsészében vízfürdőn szárazra párologtatjuk, majd ezt a maradékot 3 ml víz és 3 ml 2 m nátrium-hidroxid-oldat elegyében oldjuk, rázótölcsérbe öntjük, és összesen mintegy 3 ml vízzel utánaöblítjük. A továbbiakban már a 248. oldalon leírtak szerint járunk el.

*A polarográfiás morfinmeghatározás* lényegét a nitrozo-morfin polarográfiás reakciója képezi. A morfint sósavas oldatban nátrium-nitrittel elegyítve nitrozáljuk. A képződött nitrozo-morfin oxigénmentesített oldatában s lúgos közegben —0,8 V-nál jól kiértékelhető polarográfiás lépcső jelentkezik. A morfin mennyiségének meghatározásához az ismeretlen morfinoldat lépcsőmagasságát, másrészt pontosan ismert mennyiségű morfinnal azonos körülmények között felvett addíciós görbe lépcsőmagasságát állapítjuk meg, és használjuk fel a kiszámításhoz.

A mákszalmából készített sósavas kivonatból 2,00 ml-es részleteket lehet a polarográfiás méréshez felhasználni. A polarográfiás elektrolizáló edénybe bemért oldatot n sósavval 5,00 ml-re egészítjük ki, majd 2,00 ml n nátrium-nitrit-oldattal elegyítjük. A nitrozálás 5 percet vesz igénybe, majd a savas oldatot 3,00 ml 20%-os kálium-hidroxid-oldattal meglúgosítjuk. Az oldatot hidrogéngáz átáramoltatásával levegőtlenítjük, s először az ismeretlen oldattal megkezdjük a polarografálást. A kísérletet ezután azonos felvételi körülmények között az ismeretlen oldat azonos mennyiségével és még az ismert morfinmennyiséggel (kb. 0,2—3 mg) elegyített oldattal is elvégezzük. Az így kapott polarogram lépcsőmagassága úgy aránylik az ismeretlen oldat azonos mennyiségével felvett polarogram lépcsőmagasságához, mint az ismert és ismeretlen morfinmennyiség összege aránylik az ismeretlen morfinmennyiséghez.

*A „máklekvár" előkészítése a vizsgálathoz.* A morfingyártás során kapott besűrített, kb. 1% morfint tartalmazó, zöldesen fluoreszkáló, jellegzetes szagú ún. „máklekvár" morfintartalmának meghatározásához kb. 5—10 g-nyi mintát használunk fel, melyet sósavra nézve kb. 0,1 n normál propanollal erélyesen eldörzsölünk, s újabb sósavas propanololdat-részletekkel a morfint kivonjuk. A propanolos kivonatot szárazra párologtatjuk, s a dúsított ópiumkivonat (Opium concentratum) esetére leírtak szerint határozzuk meg a morfintartalmat (248. old.).

*A polarográfiás meghatározáshoz* 1—2 g máklekvár is elegendő. Ezt üvegcsészében 5—10 ml vízzel egynemű szuszpenzióvá dörzsöljük. A morfint kb. 30—35 ml sósavra nézve 0,1 n normál propanollal dörzsölve vonjuk ki. A gyantás anyagok nagy része ilyenkor kicsapódik, s ezeket kiszűrhetjük. A csapadékot sósavas propanollal mossuk ki. E sósavas propanolos kivonatról a propanolt ledesztilláljuk, a kivonatot vízfürdőn szárazra párologtatjuk. A szárazmaradékot enyhe melegítéssel, mintegy 25—30 ml n sósavban oldjuk, majd kis vattapamaton rázótölcsérbe szűrjük, s a fenolszármazékokat 4—5-ször

10—15 ml kloroformmal kirázzuk. A savas vizes fázist ezután lombikban forralva, a kloroform nyomaitól megszabadítjuk, majd kis vattapamaton 100 ml-es mérőlombikba szűrjük, s a szűredéket n sósavval 100 ml-re kiegészítjük. E törzsoldat 2,00 ml-es részleteit lehet közvetlenül felhasználni a polarográfiás analízishez.

*Mák csíranövények előkészítése a vizsgálathoz*

Termesztési kísérleteknél gyakran már a mák különböző korú csíranövénykéiben is szükséges a morfint meghatározni. Egy-egy meghatározáshoz nagyobb számú, nemcsak azonos korú, hanem azonos fejlettségi fokon álló csíranövénykét érdes falú porcelán mozsárban alkáli rezisztens üvegből készített üvegporral dörzsölünk el. Ezzel mintegy a szöveti szerkezetet teljesen finomra vagdalva, a kapott pépet normál sósavval eldörzsölve oldjuk ki a morfint. Gyors tájékoztató vizsgálatok céljára ez az oldat már közvetlenül is alkalmas a polarográfiás meghatározáshoz. Gondos meghatározáshoz ezt a sósavas kivonatot ugyanúgy kell még megtisztítani, mint a máklekvárt (251. old.).

## AZ ALKALOIDELVÁLASZTÁSOK ÉS MEGHATÁROZÁSOK NÉHÁNY SPECIFIKUS MÓDSZERE

Az oldószerextrakciós elválasztáson és azt követő sav-bázis-mérésen alapuló alkaloidmeghatározásokkal az esetek nagy részében tulajdonképpen a nem illékony összbázis-tartalmat határozzuk meg. Néhány alkaloidbázist, mint pl. az alacsony $p_H$-nál ($p_H$ kb. 6) kicsapódó papaverint és narkotint, viszont jól el lehetett választani papaverin—atropin vagy narkotin—kodein, narkotin—morfin keverékekből (240. old.). A fenolos csoportú alkaloidok, pl. a morfin, lúgokban való oldódása szintén további elválasztásokat tett lehetővé (244. old.).

Az alkaloidok tökéletes szelektív meghatározása, főleg a rokon vegyületek teljes szétválasztása ezekkel az eljárásokkal már nem oldható meg. Ezért a natív anyagok, alkaloidtartalmú kivonatok beható vizsgálatához, a szerkezeti felépítésben egymáshoz sokszor igen közel álló társalkaloidok szétválasztására, azonosítására ma már leggyakrabban csak a papír-, és vékonyréteg-kromatográfiás elválasztás alkalmas. Szintén ez az elválasztási módszer nyújt segítséget az izolált alkaloidok, alkaloidsók tisztaságának vizsgálatában. A papírkromatográfiával rokon papír-elektroforézis ugyancsak szívesen használt módszer alkaloidok elválasztására. (Néhány évvel ezelőtt éppen az ópiumalkaloidok elválasztásával foglalkozó közlemények hívták fel a módszerre a figyelmet.) A papír- és vékonyréteg-kromatográfiás elválasztással izolált viszonylag csekély mennyiségű alkaloidok további vizsgálatában a spektrofotometria nyújthat jó segítséget.

E rendkívül hasznos elválasztási és azonosítási eljárások részleteit illetően a megfelelő szakkönyvekre, valamint a Gyógyszerkönyv VI. kiadásának megfelelő cikkelyeire utalunk.

Az alkaloidok szelektív meghatározásának másik lehetősége — hasonlóan az egyéb szerves vegyületekhez — azok különböző funkciós csoportjainak jellemző reakcióin alapszik. Ilyen meghatározás pl. az adrenalinnak adrenokrommá való oxidációját követő fotometriás eljárás. Ugyancsak spektrofotometriás méréssel határozhatók meg a lizergsav-csoporttal rendelkező anyarozs-alkaloidok a VAN URKtól származó p-dimetil-amino-benzaldehides reakció révén [22, 23]. Specifikus eljárásnak tekinthető a vinilcsoportos kinaalkaloidok brómaddíción alapuló bromatometriás mérése is.

## ANYAROZS-ALKALOIDOK SPEKTROFOTOMETRIÁS MÉRÉSE

Az anyarozs-alkaloid-molekula lizergsav-csoportja a p-dimetil-amino-benzaldehiddal kondenzál, éspedig 1 mól reagens 2 mól lizergsavval. A kondenzációs termékből oxidálószerek hatására kék színű oxidációs termék képződik, mely az oxidáció továbbhaladása során ismét színtelen termékké alakul. Megfelelő kísérleti körülmények közt elérhető, hogy a kialakult színes termék rövid ideig állandó marad, és ilyenkor redukálószerrel e terméket stabilizálni is lehet. A kék színű oxidációs termék abszorpciós maximuma 600 nm-nél van. A módszerrel 0,4—1,0 mg/100 ml lizergsavnak megfelelő alkaloidmennyiségek mérhetők 1 cm-es rétegvastagság esetében.

A *secale cornutum* drog tartalmi meghatározásához kb. 4,00 g finoman elporított anyarozsport először kisebb perkolátorban petroléterrel kivonunk, zsírtalanítunk. (A teljes zsírtalanításról legegyszerűbben úgy győződhetünk meg, hogy a lecsepegő petroléter 10 cseppjét kis szűrőpapíron elpárologtatjuk. A szűrőpapíron nem maradhat zsírfolt.) A zsírtalanított drogot vékony rétegben kiterítve, 40°-ot meg nem haladó hőmérsékleten megszárítjuk. Ebből a zsírtalan száraz drogporból porcelán tálban peroxidmentes éterrel félsűrű kivonat állományú keveréket készítünk, azt 3 ml 10%-os ammóniaoldattal jól összekeverjük (üvegbottal), s az éter zömét el is párologtatjuk. E nedves ammóniás drogport a perforátorkivonó szűrőpapír hüvelyébe helyezzük, s 50—60 ml peroxidmentes éterrel 4—5 órán át extraháljuk. Az éteres kivonatot kis papírszűrőn (6 cm ∅) megszűrjük, a perforátor lombikját és a szűrőt mintegy 10 ml éterrel még utánaöblítjük, s ezt az éteres kivonatot használjuk fel a vizsgálathoz.

Anyarozskivonatokból, mint amilyen többek közt az V. Magyar Gyógyszerkönyvben még hivatalos *Extractum secalis cornuti fluidum* is volt, már éteres kirázással is elegendő az alkaloidokat izolálni. A gyógyszerkönyvi extraktumból kb. 10,00 g-nyi mennyiséget rázótölcsérben vízzel mintegy 50 ml-re hígítunk, s 2 m ammóniaoldattal éppen meglúgosítjuk (kis lakmusz szeletkét használunk jelzőnek). A lúgos folyadékot egymást követően 40, 25, 20 és 15 ml peroxidmentes éterrel kirázzuk. Egy-egy éterrészlettel általában 5 percig rázogatjuk. Az egyesített éteres oldatot háromszor 25 ml, pár csepp 2 m ammóniával meglúgosított vízzel, majd még 25 ml vízzel visszarázzuk. Az így megtisztított éteres kivonatot használjuk a meghatározáshoz.

A *drogból* vagy *drogkivonatból* az előzők szerint készített éteres kivonatot egymást követően 20, 10, 10, majd 5 ml 1%-os vizes borkősavoldattal rázzuk ki. Az egyesített borkősavas oldatot 50 ml-es mérőlombikban 1%-os vizes borkősavoldattal jelig töltjük. E borkősavas törzsoldatból 100—200 μg lizergsavnak megfelelő mennyiséget mérünk be 25 ml-es mérőlombikba, s a bemért oldat térfogatát 1%-os borkősavval 10 ml-re egészítjük ki. Az így kapott oldatot most 5 percre 70—80°-os vízfürdőbe helyezzük, majd a vízfürdőből kivéve gyors egymásutánban az oldathoz csurgatjuk (büretták ból) a következő reagenseket:

1. a 43 g/v % kénsavtartalomhoz szükséges mennyiségű 1 : 1 arányban hígított kénsavat (a kénsav mennyiségének kiszámítását lásd a Megjegyzésben);
2. 7 ml p-dimetil-amino-benzaldehid-reagenst (0,12 g p-dimetil-amino-benzaldehid 100 ml 1 : 1 arányban hígított kénsavban oldva);
3. 0,15 ml hidrogén-peroxid-oldatot (0,2 ml 30% hidrogén-peroxid 100 ml vízben).

A lombik tartalmát jól összerázzuk, a büretták ban utánfolyással összegyűlt reagenseket is a lombikba engedjük, s az elegyet 30 percig szobahőmérsékleten állni hagyjuk. Ezután a kialakult kék színű kondenzációs termék stabilizálása céljából 0,01 g nátrium-diszulfitot szórunk az oldatba, s újabb 30 perc várakozás után 1%-os borkősavval jelig töltjük az oldatot. A színes oldat extinkcióját $\lambda = 600$ nm hullámhosszon 1 cm-es küvettában spektrofotométerrel megmérjük. Az oldat színintenzitása 1 órán belül nem változik.

A kiértékeléshez ergotamin-tartarátból készült és teljesen azonos módon kezelt kalibrációs oldatsorozatokat használunk.

*Megjegyzés:* Mivel a meghatározás pontossága szempontjából a kénsavkoncentráció betartása igen fontos (42—44% közt ingadozhat legfeljebb), ezért az oldathoz szükséges 1 : 1 arányban meghígított kénsav mennyiségének a kiszámításához az alábbi képletet adjuk meg:

$$B = \frac{(A - 28a) \cdot 25}{b},$$

ahol $A$ a kívánt kénsavtartalom g/v %-ban kifejezve, vagyis 43%, $B$ az 1 : 1 arányban hígított kénsav ml-ben, $a$ a kénsavas p-dimetil-amino-benzaldehid-reagens 1 ml-ével bevitt kénsav g-ban, és $b$ az 1: 1 arányban hígított kénsav $H_2SO_4$-tartalma g/v %-ban.

## VINILCSOPORTOS KINAALKALOIDOK SZELEKTÍV MEGHATÁROZÁSA BRÓMADDÍCIÓ ÚTJÁN

A kinin alkalimetriás mérését szívesen használják a gyógyszervizsgálatban. Miként az extrakciós eljárásoknál már említettük, a kininbázis a vízfürdő hőmérsékletén oldószerekkel nem illékony, tehát az extrakcióval kapott oldatok veszteség nélkül szárazra párologtathatók, majd a kininbázist 0,1 n sósavval közvetlenül megtitrálhatjuk metilvörös ($p_H = 4{,}2—6{,}3$) vagy brómkrezolzöld ($p_H = 3{,}8—5{,}4$) indikátorokat használva. Jól használható kininsók mérésére, ha a savkomponensét kloroform—víz elegyben

az ún. kétfázisos titrálással határozzuk meg 0,1 n nátrium-hidroxid-oldattal. E módszer nem lebecsülendő előnye, hogy a kininsók minden elválasztás nélkül közvetlenül megtitrálhatók olyan gyakori kísérő hatóanyagok mellett, mint azofén, fenacetin, amidazofén, koffein és fenil-cinchoninsav-metilészter.

A kinaalkaloidok közül a kinin, kinidin, cinchonin, cinchonidin, valamint a kuprein is könnyen brómozható vinilcsoporttal rendelkezik. Ugyanakkor néhány bakteriosztatikus kupreinszármazéknak — mint az optochin (etil-dihidro-kuprein), az eucupin (izo-amil-dihidro-kuprein) és a vuzin (izo-oktil-dihidro-kuprein) — a vinilcsoportja hidratált, s így nem brómozódik. A vinilcsoport brómaddíciójára alapozott meghatározás nemcsak mint kininmeghatározási eljárás hasznos, hanem jelentősége főként abban van, hogy e módszerrel a vinilcsoportos kinaalkaloid-készítményekben kisebb-nagyobb százalékban mindig jelenlevő hidroalkaloidok mennyiségét is meg tudjuk határozni. A kereskedelemben gyakran 20—25% hidroszármazékot tartalmazó sók is előfordulnak, s még a legtisztábbak is tartalmaznak 1—2% hidroalkaloidot. A Gyógyszerkönyv 6%-ot enged meg.

A brómozásos eljáráshoz a Koppeschaar-féle módszerrel csak abban az esetben kapunk pontos eredményeket, ha nem túlzottan nagy bromátfölösleget veszünk. Gyorsan dolgozunk, vagyis a brómkiválás után rögtön jodiddal leállítjuk a brómozást. Egyben erősen (100—150 ml) meg is hígítjuk az elegyet, hogy a rosszul oldódó perjodidok ki ne csapódjanak, mert így a visszamérésnél jódveszteség lép fel, s magasabb értékeket kapunk.

A kinin közvetlen bromatometriás méréséhez végpontjelzésre mind a metilvörös, mind a p-etoxi-krizoidin alkalmas.

A meghatározáshoz kb. 0,2 g-nyi kininsót mérünk be, 10 ml 20%-os sósavban oldjuk, s vízzel mintegy 35—40 ml-re hígítjuk. A savas oldatban 1 g kálium-bromidot oldunk fel, majd 1 csepp p-etoxi-krizoidint használva indikátorként, 0,1 n kálium-bromát mérőoldattal a piros szín eltűnéséig titráljuk. A megtitrált oldathoz kevés szilárd kálium-jodidot szórva, abból legfeljebb annyi jód válhat ki, mely már egy tört cseppnyi 0,1 n nátrium-tioszulfáttól is elszíntelenedik.

Hasonló módon járunk el akkor is, ha metilvöröst használunk indikátorként, de savanyításra ez esetben 15 ml 2 n sósavat kell használnunk 35 ml össztérfogatra számítva.

Jól észlelhető végpontot kapunk α-nafto-flavon indikátorral is. Legmegfelelőbb ilyenkor 2 n kénsav oldatban dolgozni. Sósavval is savanyíthatunk ugyanolyan mértékben, mint a p-etoxi-krizoidines indikációnál.

Egyes kininsóknál előfordult, hogy a titrálás végpontjában az indikátor ismét visszaredukálódott. A Koppeschaar-féle módszerrel dolgozva ugyanezeknél a készítményeknél magasabb értékeket kaptunk. A megtitrált oldatok szaga mindkét módszer esetében bróm-fenolra emlékeztetett. E hiba bizonyosan a kininsók idegen szervesanyag-szennyezésével magyarázható, melyre egyébként a gyógyszerkönyvek külön vizsgálatot is írnak elő.

A bromatometriás kininmeghatározás több összetett készítmény ellenőrzéséhez is felhasználható. Így karbamid, valamint uretán jelenlétében — tehát pl. a kinin-uretán injekcióban — egyik komponens sem zavarja a mérést. Nem fogyaszt brómot a pentametilén-tetrazol (Tetracor) sem, tehát a gyógyászatban korábban előforduló pentametilén-tetrazol—kinin kombinációkban a kinint elválasztás nélkül lehetett meghatározni. Ugyanígy mérhető piridin-karbonsav-dietil-amid (Coraethamidum) mellett is. Nem zavar a tejsav és a fenil-cinchoninsav sem.

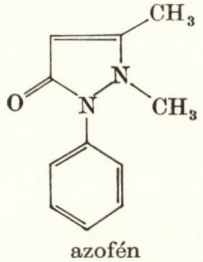
## IRODALOM


1. Schulek E.: Gyógyszerészi chemiai vizsgáló módszerek, „A Magyar Gyógyszerkönyv IV. kiadásának ismertetése". Magy. Gyógysz. Tud. Társ. kiadása, Budapest 1934, 85—115. old. — 2. Schulek E.—Szeghő F.: Adatok az alkaloida-sók alkaloidatartalmának meghatározásához. Gyors eljárás az alkaloidáknak meghatározására gyógyszeres keverékekben. Magy. Gyógysz. Tud. Társ. Ért. (Acta Pharm. Hung.) **7**, 376 (1931). — 3. Schulek, E.—Szeghő, F.: Beiträge zur Bestimmung des Alkaloidgehaltes von Alkaloidsalzen, Schnellverfahren zur Bestimmung von Alkaloiden in arzneilichen Zubereitungen. Pharm. Zentralhalle **72,** 497 (1931). — 4. Flóderer, I.: Alkaloidtartalmú drogok, galenusi készítmények és alkaloidsók titrimetriás értékmeghatározása. Doktori értekezés. Pázmány P. Tudományegyetem, Budapest 1932. — 5. Schulek E.—Vastagh G.: A novocain és codein meghatározása egymás mellett. Magy. Gyógysz. Tud. Társ. Ért. (Acta Pharm. Hung.) **4,** 188 (1928). — 6. Schulek, E.—Vastagh, G.: Bestimmung des salzsauren Novokains und des salzsauren Kodeins nebeneinander. Arch. Pharm. **266/38,** 452 (1928). — 7. Rózsa P.: Az ephedrin és codein hydrochloric. meghatározása egymás mellett gyógyszeres keverékekben. Magy. Gyógysz. Tud. Társ. Ért. (Acta Pharm. Hung.) **23,** 4 (1949). — 8. Rózsa P.: Adatok a száraz belladonnalevél-kivonat alkaloidtartalmának meghatározására. Acta Pharm. Hung. **30,** 150 (1960). — 9. Rózsa P.: Tropasavészterek meghatározása drogokban, galenikumokban és gyógyszerkülönlegességekben tropasav alapján. Magy. Kém. Folyóirat **59,** 283 (1953). — 10. Bayer I.—Laszlovszky J.-né—Posgay G.-né: Adatok alkaloidák és alkaloidatípusú vegyületek meghatározásához. I. „Gyógyszerész Nagygyűlés, Szeged, 1955" „Művelt Nép" Könyvkiadó, 96. old. — 11. Bayer I.—Posgayné Kovács E.: Adatok alkaloidák és alkaloidatípusú vegyületek meghatározásához, II. Acta Pharm. Hung. **26,** 146 (1956). — 12. Posgayné Kovács E.: Alkaloidasók meghatározása nemvizes közegben perklórsavval, I. Tropánvázas alkaloidák meghatározására. Acta Pharm. Hung. **35,** 68 (1965); II. A morfincsoport alkaloidáinak meghatározása. Acta Pharm. Hung. **35,** 75 (1965). — 13. Posgayné Kovács E.: Adatok az efedrin meghatározásához, I., II. Acta Pharm. Hung. **37,** 150, 198 (1967). — 14. Schulek E.: Az alkaloidok meghatározásáról különös tekintettel a morphin meghatározására készítményeiben. Magy. Gyógysz. Tud. Társ. Ért. (Acta Pharm. Hung.) **6,** 442 (1930). — 15. Schulek E.—Szeghő F.: Kismennyiségű morphin meghatározása acetylsalicylsav — morphinkeverékekben. Magy. Gyógysz. Tud. Társ. Ért. (Acta Pharm. Hung.) **8,** 216 (1932). — 15. a. Szeghő F.: Az opiumkészítmények morphintartalmának meghatározásáról. Magy. Gyógysz. Tud. Társ. Ért. (Acta Pharm. Hung.) **11,** 222 (1935). — 16. Schulek, E.—Szeghő, F.: Neues Verfahren zur Bestimmung geringer Mengen Morphins in einfachen arzneilichen Zubereitungen. Beiträge zur Bestimmung des Morphins in Opiumpräparaten. Pharm. Zentralhalle **73,** 5, 17 (1932). — 17. Schulek, E.—Szeghő, F.: Die Bestimmung geringer Mengen Morphin in Azetylsalizylsäure-Morphin-Gemischen. Pharm. Zentralhalle **73,** 241 (1932). — 18. Rózsa P.: Az ópiumtinktúra pótlására forgalomba hozott készítmények vizsgálata. Magy. Gyógysz. Tud. Társ. Ért. (Acta Pharm. Hung.) **22,** 162 (1948). — 19. Schulek E.—Burger K.: A morfin gyors meghatározása acetil-szalicilsavat is tartalmazó porkeverékben. Acta Pharm. Hung. **25,** 49 (1955). — 20. Schulek E.—Burger K.: Adatok a morfin-gyártás nyersanyaga és közbenső termékei morfin-tartalmának meghatározásához. Acta Pharm. Hung. **25,** 193 (1955). — 21. Schulek, E.—Burger, K.: Beiträge zur polaro-

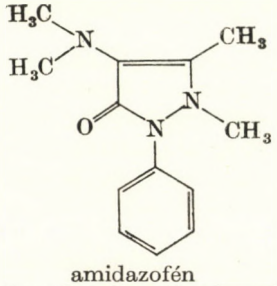
graphischen Bestimmung des Morphingehalts der Rohstoffe und Konzentrate der Morphingewinnung. Ann. Univ. Sci. Eötvös Sec. Chim. **2,** 531 (1960). — 22. SCHULEK E.—VASTAGH G.: Adatok az anyarozsalkaloidák színreakciójának ismeretéhez. Magy. Gyógysz. Tud. Társ. Ért. (Acta Pharm. Hung). **15,** 322 (1939). — 23. SCHULEK, E.—VASTAGH, G.: Bemerkungen zur kolorimetrischen Bestimmung der Mutterkorn-Alkaloide. Dansk Tidsskrift for Farmaci **13,** 101 (1939). — 24. VIDA L.-NÉ—VASTAGH G.: Adatok az anyarozsalkaloidák meghatározásához. Acta Pharm. Hung. **37,** 67 (1967). — 25. SZEGHŐ F.: Néhány szó a chininsók chinintartalmának meghatározásáról gyógyszeres keverékekben. Magy. Gyógysz. Tud. Társ. Ért. (Acta Pharm. Hung.) **14,** 646 (1938). — 26. SCHULEK E.—KOVÁCS J.: Vinylcsoportos chinaalkaloidák bromatometriás meghatározása, illetve tisztaságának mennyiségi vizsgálata. Magy. Gyógysz. Tud. Társ. Ért. (Acta Pharm. Hung.) **16,** 454 (1940). — 27. SCHULEK, E.—KOVÁCS, J.: Bromatometrische Bestimmung bzw. quantitative Reinheitsprüfung der die Vinylgruppe enthaltenden Chinaalkaloide. Z. anal. Chem. **121,** 21 (1941). — 28. LASZLOVSZKY J.: Adatok a para-etoxi-krizoidin és az α-nafto-flavon redoxi-indikátorok gyakorlati alkalmazásához. Acta Pharm. Hung. **30,** 101 (1960).

# A PIRAZOLONSZÁRMAZÉKOK ÉS KÉSZÍTMÉNYEIK ELLENŐRZÉSE

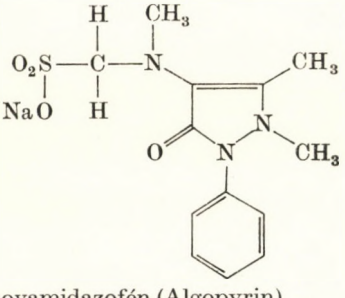
Az ún. pirazolonszármazékok legismertebb képviselői:



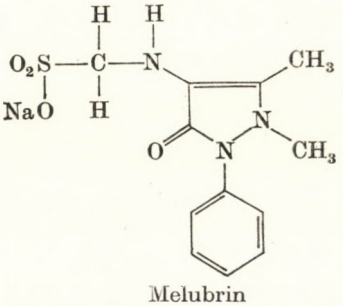
azofén
(1-fenil-2,3-dimetil-pirazolin-5-on)
(1)



amidazofén
(1-fenil-2,3-dimetil-4-dimetilamino-pirazolin-5-on)
(2)



novamidazofén (Algopyrin)
N-(1-fenil-2,3-dimetil-pirazolin-5-on-4-il)-N-metil-amino-metán-szulfonsavas-Na
(3)



Melubrin
N-(1-fenil-2,3-dimetil-pirazolin-5-on-4-il)-amino-metán-szulfonsavas-Na
(4)

E vegyületek igen hatásos láz- és fájdalomcsillapítók. A legváltozatosabb gyógyszerformákban — így injekciókban, tablettákban, osztott porokban, oldatokban, mixturákban, fülcseppekben (azofén) — egyaránt előfordulnak. Nem ritkán egyetlen hatóanyagként, többnyire azonban a komplex gyógyhatás elérése céljából más hatású szerekkel kombinálva szerepelnek. A gyakoribb kísérő hatóanyagok közt a közismert fájdalom- és lázcsillapítók, mint fenacetin, acetil-szalicilsav, fenil-cinchoninsav mellett a barbitursavszármazékok, bróm-aceto- és bróm-valero-karbamid vagy akár a koffein, más esetben a kodein, efedrin ugyanígy megtalálhatók. (Pl. Solutio amidazopheni pro infante, Pulvis analgeticus, Pulvis antineuralgicus, Pulvis combinatus, Suppositorium amidazopheni, Suppositorium analgeticum, Pulvis asthmalyticus, Pulvis asthmalyticus cum atropino, Antineuralgica, Barbamid, Astmamid, Demalgon, Germicid, Hypanodin, Rheopyrin, Oticur, Salvador stb.) E készítmények ellenőrzése tehát többnyire elválasztásokkal van egybekötve, ezenfelül számolnunk kell e vegyületek bomlékonyságával is, különösen novamidazofén és az amidazofén esetében.

Az említett vegyületek közül az azofén a legstabilisabb, különösen oxidálószerekkel szemben, amit éppen az értékesebb amidazofénnek az olcsóbb azofén melletti meghatározásánál igen jól ki is lehet használni. A pirazolincsoport 4-es helyén szubsztituált termékek — mint az amidazofén, novamidazofén, Melubrin — erélyesebb hatásúak, de bomlékonyabb vegyületek.

Mint nitrogéntartalmú vegyületek bázikus karakterűek. Az azofén bázikussága a legkisebb, azért vizes oldatban bázisként nem mérhető meg. A pirazolincsoport 4-es szénatomján amino- vagy alkil-amino-csoporttal szubsztituált származékok — mint az amino-azofén, dimetil-amino-azofén (amidazofén) — viszont már vizes oldatban is közvetlenül megtitrálhatók bázisként 0,1 n méretben.

Vízmentes oldószerekben, így jégecetes oldatban viszont az azofén, főként pedig az amidazofén közvetlen titrálással is meghatározhatók (lásd Ph. Hg. VI. II. 464. old.). E módszerek azonban nem specifikusak, akárcsak a pikrinsavval képezett oldhatatlan pikrátok alakjában való meghatározás. Egyébként az amidazofénnek pikrátként való izolálása kissé körülményes is, mivel e vegyület szívesen képez túltelített oldatokat. Az azofén meghatározására viszont eredményesen használható, főleg egyes pikrinsavval nem reagáló gyógyszerkeverékek vizsgálatához.

A pikrinsavas azofénmeghatározáshoz a mintegy 50 mg-nyi azofént tartalmazó vizsgálati mintát kevés vízben (2—3 ml) oldjuk, s fölöslegben vett telített pikrinsavoldattal az azofén-pikrátot leválasztjuk. A csapadékot üvegszűrőre vagy kis vattaszűrőre gyűjtjük, s azofén-pikrát telített vizes oldatával mossuk, jól leszívatjuk, végül pár csepp vízzel a mosófolyadékot is kiszorítjuk a szűrőből. Az azofén-pikrát-csapadékot súly szerint is mérhetjük, s ez esetben 110—120°-on kell állandó súlyig szárítani (kb. 2 óra). Sokkal egyszerűbb, ha a kimosott csapadékot forró vízzel titrálólombikba oldjuk, s a csapadék pikrinsavkomponensét fenolftalein indikátor jelenlétében közvetlenül megtitráljuk 0,1 n nátrium-hidroxid-oldattal. Az azofénbázis disszociációja ugyanis oly csekély, hogy az adott indikációs viszony mellett a pikrinsav mérését nem zavarja.

## AZ AZOFÉN SPECIFIKUS MEGHATÁROZÁSAI

Az azofénnek analitikai szempontjából is egyik legreakcióképesebb pontja a pirazoloncsoport 4-es szubsztituálatlan hidrogénje. Vizes oldatban elemi brómmal közvetlenül brómszubsztitúciós termék képződik. Elemi jóddal szintén végbemegy a szubsztitúció, de kisebb sebességgel s magasabb $p_H$-nál. Mindkét halogénszubsztitúciós termék (4-bróm-azofén és 4-jód-azofén) savanyú közegben jodiddal azofénné redukálható, ugyanis mind a bróm-azofénben, mind a jód-azofénben a halogén a szubsztitúció után is +I oxidációs állapotban marad. A jód-azofén mellől ezért csakis nátrium-acetáttal tompított oldatban mérhető vissza a jód fölöslege.

Az azofénnek az ún. Bougault-féle jodometriás meghatározásához az említett okok miatt 0,1 n jódoldat fölöslegével reagáltatjuk az azofént nátrium-acetátos oldatban (30—40 ml térfogatra 5 g kristályos nátrium-acetátot veszünk), s mintegy 15—20 percig hagyjuk a jódoldattal állni az elegyet. Ez idő alatt nemcsak a jódszubsztitúció megy teljesen végbe, de a jód fölöslegével még monojód-azofén·$I_2$·HI összetételű csapadékos vegyület is keletkezik. A jód fölöslegét kvantitatíve csakis úgy sikerül visszamérnünk, ha az elegyhez mintegy 20—30 ml etanolt vagy kloroformot is öntünk, hogy a csapadék is oldódjon. A nátrium-acetátos oldat $p_H$-ján a jód fölöslege egyébként még pontosan visszamérhető, s keményítőt is lehet indikátorként használni.

### AZOFÉNMEGHATÁROZÁS KÖZVETLEN BRÓMOZÁSSAL

Az azofén brómszubsztitúciós terméke, a 4-bróm-azofén, sztöchiometrikusan csakis közvetlen brómozással képződik elemi brómmal. A Koppeschaar-féle módszer ez esetben használhatatlan. A bróm fölöslegétől az azofénmolekula bomlik, és mérgező, brómozott fenil-hidrazin-származékok képződnek. A meghatározást emiatt közvetlen bromatometriás titrálással kell végezni, éspedig elegendő bromid jelenlétében, hogy a reakcióban csakis elemi bróm ($Br_2$) vegyen részt, ne pedig bróm-monoklorid. A monobróm-szubsztitúciós termék képződésének befejeződését — közvetlen titrálásról lévén szó — megfelelő indikátorral is kell jelezni.

A meghatározáshoz legalkalmasabb kb. 0,1 g azoféntartalomnak megfelelő mintát bemérni. Az azofénen kívül még tablettázó segédanyagokat, cukrot vagy az egyéb gyógyszerek közül koffeint, fenacetint, acetil-szalicilsavat, benzoesavat (koffein-nátrium-benzoát), alifás savakat, mint citromsav, borkősav (pl. azofén-koffein-citrát), vagy más esetben glicerint (fülcseppek) is tartalmazó készítményt elválasztás nélkül, mintegy 10 ml vízben enyhe melegítéssel oldjuk, illetve szuszpendáljuk. A lehűtött elegyben 1 g kálium-bromidot oldunk, s annyi 10%-os sósavval elegyítjük, hogy az oldat savtartalma sósavra nézve 5—6%-os legyen. Az így előkészített oldatban (esetleg szuszpenzióban) 1 csepp p-etoxi-krizoidin indikátor jelenlétében 0,1 n kálium-bromát mérőoldattal az azofént megtitráljuk. A végpontban az indikátor élénkpiros színe sárgásfehérbe változik. Az ismertetett eljárás még 0,01 n mé-

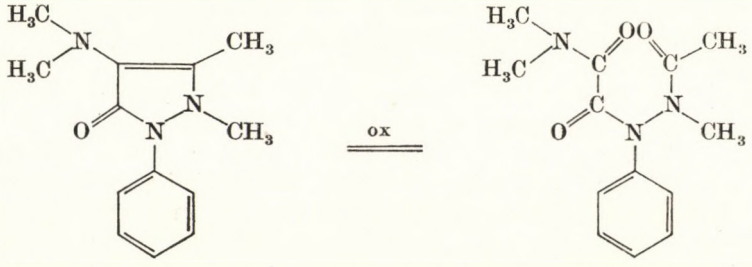
retben is elfogadhatóan pontos eredményeket ad. Az egyenértéksúly = m/2.

1,00 ml 0,1 n kálium-bromát-oldat 9,411 mg azofént mér.

Megemlítjük még, hogy az aktív szén adszorpcióképességét azofénadszorpció alapján is szokták meghatározni. A közvetlen bromatometriás azofénmeghatározás e módszert szintén egyszerűbbé teszi (Ph. Hg. VI. II. 554. old.).

## AZ AMIDAZOFÉN MEGHATÁROZÁSA SZELEKTÍV OXIDÁCIÓVAL

Az amidazofén, vagyis a 4-es helyen dimetil-amino-csoporttal szubsztituált azofén — de ugyanígy a novamidazofén és a Melubrin is — oxidálószerekkel szemben sokkal érzékenyebb, mint az azofén. Az amidazofén pl. savas közegben hidrogén-peroxiddal vagy gyengén lúgos közegben permanganáttal a kettős kötés felszakadása közben dioxiszármazékká oxidálható (5). Ez utóbbi vegyület pikrinsavval nem is képez pikrátot. Ezt a tulajdonságát az azoféntől való elválasztásra is fel szokták használni, de nem ad megbízható eredményeket.




(5)

Az amidazofén és azofén oxidálhatóságában mutatkozó feltűnő sebességbeli különbséget fel lehet használni az amidazofén meghatározására még azofén jelenlétében is. Az amidazofén oxidációja dioxiszármazékká — miként ezt az idevonatkozó kísérletek is igazolták — nem igényel erélyes oxidációt. Az oxidálószerek közül e célra a permanganát alkalmas, mivel annak redukcióját a $p_H$ változtatásával megfelelőképpen lehet irányítani, és a szükséges időpillanatban savas közegben, alkalmas redukálószerrel (pl. jodidionnal) a folyamatok le is állíthatók. Az alábbi egyenletek és a megadott redoxipotenciál-értékek jól szemléltetik, hogy az amidazofénnek ehhez a szelektív oxidációjához a $MnO_4^-/MnO_4^{2-}$ folyamat felel meg, mely gyengén lúgos közegben játszódik le, s a redoxipotenciál értéke mindössze + 0,54 V.

$$MnO_4^- + 8\,H^+ + 5\,e \rightleftarrows Mn^{2+} + 4\,H_2O \ldots\ldots + 1{,}52\,V \quad (6)$$

$$MnO_4^- + 4\,H^+ + 3\,e \rightleftarrows MnO_2 + 2\,H_2O \ldots\ldots + 1{,}67\,V \quad (7)$$

$$MnO_4^- + e \rightleftarrows MnO_4^{2-} \ldots\ldots + 0{,}54\,V. \quad (8)$$

A mondottakból adódik, hogy gyengén lúgos közegben az amidazofén, mint gyenge redukálószer, manganátig még igen nagy sebességgel redukálja a permanganátot. Különösen gyors a reakció, ha a permanganát elegendő fölöslegben van jelen, és az oldat megfelelő $p_H$-jával a manganátig lefutó redukciót részesítjük előnyben. A képződött manganát mangán-dioxidig való redukciójának, illetőleg (ami ezzel együtt jár) a dioxi-amidazofén nem sztöchiometrikus továbboxidálódásának a sebessége az előző folyamathoz képest lassul annyit, hogy megfelelő kísérleti technikát alkalmazva, ez utóbbi nem kívánt reakciót még a megindulása előtt le tudjuk állítani. A következő részletes kísérleti leírásban szereplő műveletek éppen az említett reakciók irányítását célozzák.

A meghatározáshoz 20—25 mg amidazofén-tartalomnak megfelelő mennyiségű mintát használunk fel. Többnyire ennek tízszeres mennyiségét célszerű lemérni, s abból törzsoldatot készíteni. (A lemért 200—250 mg-nyi mintát mintegy 50 ml-nyi vízzel melegítve oldjuk, majd lehűtve mérőlombikba öblítjük. Az oldatlanul maradt kísérőanyagoktól eltekintve jelig töltjük a mérőlombikot, s az oldat tisztáját használjuk.) A vizsgálandó minta az amidazofénen kívül még a következő gyógyszerek bármelyikét is tartalmazhatja, mivel ezek a meghatározást nem zavarják. Ilyenek: azofén, fenacetin, acetanilid, bróm-aceto-karbamid, dietil- vagy fenil-etil-barbitursav, koffein, kámforsav, citromsav, acetil-szalicilsav, fenil-cinchoninsav. A kinin, szalicilsav, cukor, keményítő viszont zavar. A cukor- vagy keményítőtartalmú készítményekből kisebb pohárban kloroformmal oldjuk ki az amidazofént. A kloroformos oldatot mérőlombikba szűrjük, levegő befúvatásával beszárítjuk, s ezt a már teljesen kloroformmentes szárazmaradékot oldjuk vízben.

Szalicilsavat tartalmazó minták esetében az amidazofént nátrium-hidroxiddal erősen meglúgosított oldatból, kloroformmal rázzuk ki.

Az ismertetettek szerint előkészített minta, vagy az abból készült törzsoldatnak mintegy 20—25 mg amidazofént tartalmazó részletét nagyobb (500, 750 ml-es) becsiszolt dugós titrálólombikba mérjük, majd 20 ml 0,1 n nátrium-hidroxid-oldattal és 250 ml vízzel elegyítjük. Másik, kb. 300 ml-es Erlenmeyer-lombikba 20,00 ml 0,1 n kálium-permanganát-oldatot mérünk, s mintegy 200 ml vízzel meghígítjuk. A nagy térfogatú és gyengén lúgos ($p_H = 11{,}5—12$) amidazofén-oldathoz a szintén híg permanganátoldatot hirtelen mozdulattal hozzáöntjük. Gyorsan összerázzuk, majd a már előre kikészített 1 g szilárd kálium-jodiddal ismét gyorsan összerázzuk, és gyorsan még 10 ml 50%-os kénsavval is megsavanyítva, a reakciót leállítjuk. A kivált jódot 0,1 n nátrium-tioszulfáttal megmérjük (indikátor keményítő). A permanganát mérőoldat és a tioszulfát mérőoldat ml-einek különbsége közvetlenül adja az amidazofénre fogyott permanganát mérőoldat ml-einek számát. Az egyenértéksúly = m/4

1,00 ml 0,1 n kálium-permanganát-oldat 5,782 mg amidazofént mér.

Amidazofén szubsztanciák ellenőrzésekor előfordul, hogy a méréssel 100%-nál magasabb értékeket kapunk. Ez minden esetben a vizsgált amidazofén kismértékű bomlottságára utal. A bomlástermékek ugyanis szintén redukálólag lépnek fel, de más egyenértékviszony szerint.

A különböző kísérő hatóanyagokat, mint koffeint, acetanilidet, fenacetint, bróm-aceto-karbamidot, bróm-valero-karbamidot, barbitált tartalmazó készítményekből az amidazofént vizes kioldással és szűréssel vagy kloroformos kioldással egyaránt jól lehet izolálni. Az acifenokinolint vagy fenobarbitált tartalmazó készítmények esetében csak a kloroformos kivonás célravezető. A morfinium-klorid mellől erősen lúgos oldatából lehet kloroformmal az amidazofént kirázni. A szalicilsavat, fenacetint, azofént kénsavas közegből kloroformmal is kirázhatjuk az amidazofén mellől. Számos esetben az amidazofént petroléterrel is ki lehet oldani a gyógyszerkészítmények kísérőanyagai mellől.

Az amidazofénnek permanganátos oxidáción alapuló meghatározását novamidazofén és Melubrin mérésére is felhasználhatjuk. E két vegyület azonban vizes oldatban sokkal bomlékonyabb, mint az amidazofén. Ezért e készítmények esetében a törzsoldatkészítést a legcélszerűbb elkerülni, vagy ha mégis szükséges, úgy forralással gondosan oxigénmentesített és lehűtött vízzel kell elkészítenünk.

Különleges feladatot jelentett egy szulfonamiddal kombinált pirazolonszármazéknak a meghatározása. A p-amino-benzol-szulfonamid- és amidazofén-készítmények komplex gyógyhatását kívánták elérni az 1-fenil-2,3-dimetil-4-(1'-amino-fenil-4'-szulfonamino-)-pirazolin-5-on vegyülettel. E szulfonamid és pirazolon kondenzációs termék azonban nem határozható meg sem a szulfonamidok legnagyobb részénél jól használható brómszubsztitúciós reakcióval, sem pedig az amidazofén típusú vegyületekre jellemző szelektív oxidációval. Egyetlen megoldásként a kondenzált molekulának hidrolízises bontása vezetett célhoz. A sav-amidok ugyanis meghatározott töménységű, szulfonamidok esetében 70%-os kénsavval bontva, szelektív hidrolízist szenvednek és ilyenkor csakis a sav-amid-kötés szakad fel. Jelen esetben a szulfanilsavra és amino-azofénre bomlott vegyület amino-azofén-molekula részét lúgos kloroformos kirázással tudjuk a szulfanilsavas nátrium mellől izolálni. Az extrakciós elválasztást követően mindkét csoport (szulfanilsav és amino-azofén) a brómszubsztitúciós, illetve permanganátos oxidáción alapuló eljárással különkülön mérhető. A teljes analízis részleteit illetően az eredeti közleményre utalunk [8].

Az amidazofén és készítményei is tárolás közben elbomlanak, különösen vonatkozik ez az oldatokra, de a szilárd készítményeknél is bekövetkezik, főleg nedvesség hatására. A bomlott készítmények már porításkor is vagy még inkább lúggal melegítve metil-amin szagot árasztanak. Tapasztalat szerint a teljesen tiszta amidazofénből lúgos desztilláció során nem távozik semmilyen illékony bázis, ugyanakkor a permanganátos oxidáció után a szokásos módon megtitrált oldatot lúgosan forralva, bőséges mennyiségben desztillál át illékony bázis (dimetil-amin). Ebből arra lehet következtetni, hogy az amidazofén-készítményeknél először az oxidálódás játszódik le, s ezután az oxidált termékről szakad le az alkil-amin.

Az amidazofén oxidációs bomlását nehézfém-szennyezők katalitikusan gyorsítják. A tartós amidazofén-preparátumok titka tehát csupán a tiszta alapanyagokban, injekcióknál ezenfelül az indifferens gázatmoszférában való letöltésben rejlik.

Az amidazofén oxidációs meghatározására, amennyiben azofén vagy más redukálóanyagok nincsenek jelen, közvetlen cerimetriás titrálás is használható kénsavas közegben ferroin indikátor jelenlétében [9].

## A NOVAMIDAZOFÉN MEGHATÁROZÁSA AZ OXI-METÁN--SZULFONSAV-CSOPORT ALAPJÁN

A novamidazofén, valamint a hasonló felépítésű Melubrin vizsgálatához is hozzátartozik a vegyület oldékonysága szempontjából igen fontos, oxi-metán-szulfonsav-csoport meghatározása. Ezek a vegyületek savanyú oldatban forralás, illetve desztilláció közben formaldehidre és kén-dioxidra (kénessavra) bomlanak. A desztillátumban a formaldehidet igen jól meg lehet határozni a kénessav jelenlétében is az ún. cianidos eljárással. Az átdesztilláló kén-dioxidot is meghatározhatjuk, éspedig szulfátként, ha a desztillátumot brómos vízben fogjuk fel. E módszernek egyetlen hátránya csupán az, hogy a savas desztilláció során felszabaduló formaldehid, ha nem tud elég gyorsan távozni, a jelenlevő azofénszármazékokkal kondenzál. Ezért e meghatározás csak mikroméretben és azofén távollétében használható [3].

Sokkal megnyugtatóbb eredményekhez jutunk, ha lúgos oldatban cianiddal bontjuk meg az oxi-metán-szulfonsavat. A formaldehidet így glikolsav-nitrilként lekötve, a felszabaduló szulfitot jodometriásan közvetlenül mérhetjük.

A meghatározáshoz 1,7—1,9 g analitikai pontossággal lemért Melubrinból vagy novamidazofénből (Novalgin, Algopyrin) 100 ml-es mérőlombikban gondosan oxigénmentesre forralt vízzel törzsoldatot is készíthetünk, melynek 10,00 ml-es részleteit használjuk fel, de célszerűbb meghatározásonként 0,17—0,19 g mintát közvetlenül 100 ml-es csiszolt dugós Erlenmeyer-lombikba bemérni és 50 ml kiforralt vízben oldani. Az 50 ml össztérfogatú oldatra 1—2 ml desztillált pentánt rétegzünk, s így a levegő zavaró hatását is kiküszöbüljük. Az így előkészített oldatot 5 ml 10%-os nátrium-hidroxid-oldattal meglúgosítjuk, 0,2—0,3 g kálium-cianidot szórunk hozzá, és megkeverjük. Melubrin esetében az 50 ml-nyi oldatot a lúgosítás előtt forrásig melegítjük, majd a lúg és kálium-cianid hozzáadása után egy-két percig várakozva lehűtjük, s ezután rétegezzük rá a pentánt. További egy-két perc várakozás után az oldatot 1 csepp metilvörös indikátor jelenlétében 50%-os kénsavval semlegesítjük, majd még 0,5 ml kénsavval megsavanyítjuk. Az elegybe 0,2 g kálium-jodidot szórunk, s keményítőt használva indikátorként, 0,1 n jódoldattal megtitráljuk a kénessav mennyiségét. A végpontban az oldat 40—60 másodpercig maradjon ibolyaszínű. (Egyenértéksúly = m/2.)

1,00 ml 0,1 n jódoldat 17,568 mg novamidazofént, illetve 16,865 mg Melubrint mér.

Az ismertetett eljárás egyben arra is alkalmas, hogy a novamidazofént vagy a Melubrint azofén és amidazofén mellett is meg tudjuk határozni.

IRODALOM

1. Schulek E.—Kovács J.: Az antipyrin (azophen) bromatometriás méréséről. Magy. Gyógysz. Tud. Társ. Ért. (Acta Pharm. Hung.) **16,** 344 (1940). — 2. Schulek, E.—Kovács, J.: Ueber die bromatometrische Bestimmung von Antipyrin. Pharm. Zentralhalle **82,** 1 (1941). — 3. Dózsa A.: Adalékok az antipyrinnek és néhány származékának analitikájához. Magy. Gyógysz. Tud. Társ. Ért. (Acta Pharm. Hung.) **9,** 476 (1933). — 4. Laszlovszky J.— Schulek E.: Adatok az azofén analitikájához. Acta Pharm. Hung. **29,** 217 (1959). 5. Schulek E.: Gyógyszerészi chemiai vizsgáló módszerek, „A Magyar Gyógyszerkönyv IV. kiadásának ismertetése". Magy. Gyógysz. Tud. Társ. kiadása, Budapest 1934, 85—115. old. — 6. Schulek E.—Menyhárt P.: Új eljárás a pyramidon (dimethyl aminophenydimethylpyrazolon) titrimetriás mérésére antipyrin, antifebrin, phenacetin, coffein stb. jelenlétében. Acta Pharm. Hung. **8,** 399 (1932). — 7. Schulek, E.—Menyhárt, P.: Neues Verfahren zur titrimetrischen Bestimmung des Pyramidons (Dimethylaminophenyldimethylpyrazolons) auch in Gegenwart von Antipyrin, Acetanilid, Phenacetin, Coffein usw. Z. anal. Chem. **89,** 426 (1932). — 8. Schulek, E.—Rózsa, P.: Eine neue Anwendung der permanganometrischen Pyramidon-Titration. [Beiträge zur Analyse des 1-Phenyl-2,3-dimethyl-4-(p-aminobenzolsulfamino)-5-pyrazolon.] Acta Pharm. Intern. **1,** 127 (1950). — 9. Rózsa P.: A piramidon cerimetriás meghatározása. Magy. Kém. Folyóirat **59,** 223 (1953). — 10. Rózsa P.: Adatok az amidazofen elválasztásához gyógyszerkeverékek vizsgálatánál. Acta Pharm. Hung. **25,** 21 (1955). — 11. Schulek E.—Maros L.: Adatok néhány metánszulfonsav-származék analitikájához. I. Novamidazofen (Novalgin) és Melubrin jodometriás meghatározása azofen (antipirin) és amidazofen (Pyramidon) mellett. Acta Pharm. Hung. **27,** 237 (1957). — 12. Schulek, E.—Maros, L.: Beiträge zur Analytik einiger Methansulfosäurederivate. 1. Iodometrisches Verfahren zur Bestimmung von Novalgin (Novamidazophen) und Melubrin auch in Gegenwart von Antipyrin (Azophen) und Pyramidon (Amidazophen). Anal. Chim. Acta **19,** 4 (1958). — 13. Schulek, E.—Maros, L.—Burger, K.—Laszlovszky, J.: Beiträge zur Analytik einiger medizinisch wichtigen Pyrazolon-Abkönnlinge. A F. I. P. kongresszusán tartott előadás. Bruxelles 1960.

## NITRO- ÉS NITROZOCSOPORTOS VEGYÜLETEK VIZSGÁLATA

A nitro- és nitrozocsoportos vegyületek közül gyógyászati szempontból jelentős helyet foglalnak el az értágítók között a nátrium-nitrit mellett, a különböző polialkoholok salétromsav- és a salétromossav-észterei, a „nitroészterek". Nemcsak egyetlen hatóanyagként, hanem a megfelelő szinergetikus hatás elérésére gyakran összetett készítményekben is szerepelnek.

Bár a nátrium-nitrit szervetlen vegyület, mind a gyógyászati felhasználás, mind pedig az analitikai módszerek miatt a „nitroészterekkel" együtt célszerű tárgyalni a meghatározását.

### GYÓGYSZERKÉSZÍTMÉNYEK NÁTRIUM-NITRIT-TARTALMÁNAK MEGHATÁROZÁSA

A nátrium-nitritet (natrium nitrosum) mint értágítót általában 4%- vagy 10%-os injekciós oldatként, igen gyakran azonban más gyógyszerekkel együtt osztott por, tabletta vagy szolúció formában alkalmazzák. A kísérő

hatóanyagok között legtöbbször különböző barbitálok, valamint papaverinium-klorid szerepelnek, igen gyakran még teofillin, esetleg kálium-jodid is előfordul (pl. Pulvis nitrotheobarbitali stb.).

Az említettek miatt a nitrittartalom meghatározására a szokásos analitikai eljárások — mint amilyen a jodometriás visszaméréssel kombinált közvetett kálium-permanganátos oxidáció is — csakis az alapanyag, illetőleg az injekciók ellenőrzésére alkalmasak. A kísérőként előforduló gyógyszerek nagy része ugyanis vagy a permanganátra, vagy a visszamérésnél kivált jódra érzékeny. Ezenkívül a kísérő hatóanyagok, mivel többnyire nitrogéntartalmú vegyületek, még a totális redukción alapuló nitritmeghatározást is lehetetlenné teszik.

E feladatok megoldására több szempontból is előnyös a jodidos redukción alapuló meghatározás, mely ammónia és nitrát jelenlétében egyaránt használható.

A meghatározás alapját az alábbi folyamat szemlélteti:

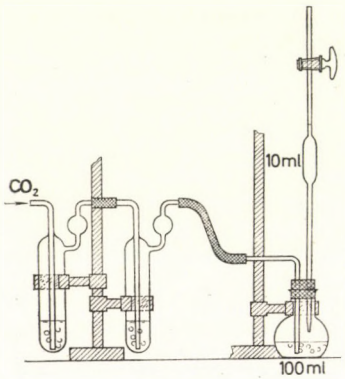
$$2\,NO_2^- + 2\,I^- + 4\,H^+ = I_2 + 2\,NO + 2\,H_2O. \qquad (1)$$

Különös feladatot mindössze a képződött jód pontos mérése jelent. A reakció folyamán képződő nitrogén-monoxid ugyanis a levegő oxigénjétől igen könnyen nitrogén-dioxiddá oxidálódik, s ez ismét reakcióba lép a még jelenlevő jodiddal. Ezért a nitritet oxigénmentes közegben kell reagáltatni a jodiddal, s egyszersmind a redukció során képződött nitrogén-monoxidot is el kell távolítani. Ezt a kettős feladatot még WINKLER oldotta meg, a vizsgálandó oldatban kálium-dikarbonátból folyamatosan fejlesztett szén-dioxid segítségével. A Winkler-féle metodikát a gyógyszerekben levő viszonylag nagyobb nitritmennyiségek miatt némileg módosítva, a nitrit meghatározásához a 2. ábrán látható desztilláló készüléket (50. old.) használjuk. Egyszerűsége mellett ezzel a módszerrel már olyan összetett feladatot is megoldhatunk, mint a nitroészterek lúgos hidrolízise során keletkező ammónia, nitrit, nitrát és cianid egymás melletti meghatározása.

A gyógyszerkészítményt (többnyire osztott por) 2%-os nátrium-borát-oldatban oldjuk. Amennyiben a minta papaverinium-kloridot is tartalmaz, úgy az oldhatatlan papaverinbázisként marad vissza. (A kivált papaverin kiszűrhető, és szükség esetén kloroformos kirázás után mint alkaloid meghatározható.) A nátrium-borátos oldatot kapilláris csövön keresztül vezetett szén-dioxid-gázzal telítjük. A szén-dioxidos telítés hatására a felszabaduló barbitursavszármazékok rendszerint ki is csapódnak (lásd barbitálok meghatározása 215. old.). Szükség esetén az oldatot éterrel kirázva, a barbitálokat kvantitatíve el tudjuk távolítani, és meg tudjuk határozni. A bóraxos oldatot vagy annak egy pontosan meghatározott részletét a desztilláló készülék lombikjába mérjük, és abban 1 g kálium-jodidot oldunk fel. A készülék csapos tölcsérébe 2—3 ml 20%-os sósavat töltünk. Mielőtt a sósavat a vizsgálandó oldathoz csurgatjuk, előbb a tölcsér oldalcsövén keresztül szén-dioxidot áramoltatunk az oldatba. A desztilláló készülék kivezető csövéhez szedőedénykét és abba pár csepp keményítőt tartalmazó desztillált vizet teszünk. A szén-dioxid állandó átáramol-

tatása közben a csapos tölcsérből a sósavat az oldathoz juttatjuk úgy, hogy közben levegő ne jusson a rendszerbe. A jód kiválása után a szén-dioxidot még további 10 percig élénk ütemben áramoltatjuk át az oldaton, majd a kiválott jódot az oldatban megtitráljuk.

1,00 ml 0,1 n nátrium-tioszulfát-oldat 6,901 mg nátrium-nitritet mér.




18. ábra. Készülék nitritmeghatározáshoz

Szükség esetén a 18. ábrán látható egyszerű kis készülékkel is elvégezhetjük a meghatározást.

A számított mennyiségű vizsgálati anyagot 100 ml-es mérőlombikban mintegy 90 ml 2%-os nátrium-borát-oldatban oldjuk fel. Kapilláris csövön át szén-dioxid-gázzal telítjük, majd ugyancsak szén-dioxiddal telített 2%-os nátrium-borát-oldattal jelig töltjük. Az oldhatatlan részek térfogata a legtöbb esetben elhanyagolható. E törzsoldatot a készülék széles szájú lombikjába öntjük, és szén-dioxidot vezetünk a rendszeren át. Ez idő alatt 250 ml-es üvegdugós Erlenmeyer-lombikban 100—120 ml vizet kb. 15 ml legtöményebb sósavval megsavanyítunk, és 1—2 ml keményítőoldatot is csurgatunk hozzá. Ezután nagyobb, 0,2—0,3 g súlyú kálium-hidrogén-karbonát-kristályokat szórva a savanyú oldatba, az így fejlődő szén-dioxiddal a folyadékban oldott oxigént kiűzzük. (10 perc alatt kb. 7 g kálium-hidrogén-karbonátot használjunk fel.) Öt percnyi pezsgés után kb. 1 g kálium-jodidot szórunk az elegybe. További öt percig tartó állandó széndioxid-fejlődés után szén-dioxiddal telített vizsgálandó oldat megfelelő részletét a reakcióelegyhez mérjük. A vizsgálandó oldatot levegőmentesen úgy tudjuk a pipettába juttatni, hogy a szén-dioxid áramlása közben a pipettát a folyadékba nyomjuk, és megvárjuk, míg a folyadék abban felemelkedik. A pipetta csapját elzárjuk, óvatosan kihúzzuk a dugó furatából, végét szárazra töröljük, majd a csap óvatos megnyitásával a folyadékoszlopot a jelig állítjuk be. A pipettából a folyadékot úgy kell a savas kálium-jodidos elegyhez csurgatni, hogy a folyadék lehetőleg ne a pezsgő kálium-hidrogén-karbonát-kristályok közelében csurogjon az elegyhez. A bemérés után még további öt percig kell szén-dioxidot fejleszteni, hogy a nitrit—jodid reakció során felszabaduló nitrogén-monoxid az oldatból tökéletesen eltávozzon (további 4 g kálium-hidrogén-karbonátot szórunk az elegybe). A kiválott jódot 0,1 vagy 0,01 n nátrium-tioszulfáttal titráljuk.

*A nitrit fotometriás meghatározásához* felhasználható az azofén és nitrit reakciója során képződött nitrozo-azofén mennyiségének mérése is. A módszer teobromin-, papaverin-, és barbiáltartalmú gyógyszerek ellenőrzéséhez is használható; előzetes elválasztás nélkül kb 2—12 mg $NaNO_2$ mérhető. A fotometriás kiértékelést 590 nm hullámhosszon végezzük [4].

## A NITROGLICERIN ÉS KÜLÖNBÖZŐ NITROÉSZTEREK MEGHATÁROZÁSA GYÓGYSZEREKBEN

Egyes polialkoholoknak, így a glicerinnek, eritritnek, pentaeritritnek, mannitnak stb. salétromsavészterei, valamint a salétromossavnak izo-amilalkoholos észtere igen gyors és erős értágítószerek. Az amil-nitrit felszívódása a leggyorsabb, de hatása csak rövid ideig tart. Többnyire leforrasztott ampullákban („amil-nitrit-párna") inhalációs célra kerül forgalom-

ba. A nitroészterek, így a nitroglicerin és a penta-eritrit-tetranitrát is gyors, erős és egyben tartós hatást fejtenek ki. Tabletta, illetőleg linguetta formában használják.

A különböző nitroészterek elég könnyen bomlanak, különösen tablettázott állapotban. Nálunk először a nitroglicerin tablettáknál figyelték meg a betegek panaszai alapján, hogy egyes készítmények viszonylag rövid idővel az elkészítés után hatásukban csökkentek, sőt hatástalanná is váltak. A nitroészterek bomlása, sőt e vegyületek meghatározásának analitikai módszerei is ezeknek az észtervegyületeknek a lúgos hidrolízisével kapcsolatosak. A különböző nitroészterek közül a legbehatóbban a nitroglicerin hidrolízisét vizsgálták. Megállapítást nyert, hogy a nitroglicerin etanolos kálium-hidroxid-oldattal reagáltatva, nem hidrolizál egyértelműen. Az „elszappanosítás" során a feltételezett glicerin és nitrát mellett nitrit, ammónia, sőt nitrogén, illetőleg a glicerinen kívül gliceril-dinitrát, alkáli-cianid és a glicerin oxidációs termékeiként aldehidek, formiát, acetát is találhatók. A kapott hidrolízistermékek, legalábbis a főbb komponensek képződésének arányát, még a legjobban a Hay-féle egyenlet közelíti meg:

$$C_3H_5(ONO_2)_3 + 5\,KOH = KNO_3 + 2\,KNO_2 + HCOOK + CH_3COOK + \\ + 3\,H_2O. \qquad (2)$$

A reakciótermékek közt szereplő két fő komponens, vagyis a nitrit és a nitrát arányának értéke azonban — miként ezt számos adat bizonyítja — nem 2, hanem 2,3—2,4 közé esik. Mind a nitrit—nitrát-arány eltérő értéke, mind a hidrolizátumból izolálható különböző termékek egyértelműen amellett szólnak, hogy a nitroglicerin lúgos hidrolízisekor redoxifolyamatok is játszódnak le a polialkohol és a nitrát között. E folyamatok részletei, a reakciótermékek aránya természetesen egy sereg tényezőtől függnek. Ezért az ún. „szappanszám"-mérésen alapuló nitroglicerin- és általában nitroészter-meghatározási módszerek nem alkalmasak a készítmények hatóanyag-tartalmának meghatározására. Ezeknek az eljárásoknak különböző változatai lényegében csak a nem egyértelmű folyamatokból származó hibák kompenzálási módszereiben különböznek egymástól. A lúgos hidrolizis termékei — különösen pedig egyetlen termék — alapján a nitroésztereket kvantitatíve mérni nem lehet, mivel azok mennyiségi aránya a hidrolízis körülményeitől is függ. Ellenben igen jó tájékoztató adatokat kapunk az egyes nitroészterek jellemzéséhez, ha a hidrolízist pontosan megszabott körülmények között vezetjük, és a hidrolízis egyes jellemző termékeinek, mint a nitrátnak, nitritnek a mennyiségét, egymáshoz viszonyított arányát határozzuk meg.

A hidrolízistermékek közül a nitrit alapján például igen könnyen ellenőrizhetjük a nitroglicerin tabletták bomlatlanságát vagy bomlottsági fokát. E vizsgálathoz (lásd. Ph. Hg. VI. III. 1385. old.) egy tablettát elporítunk, s azt 4—5 ml vízzel kémcsőben összerázva, kevés szilárd kálium-jodiddal, 2—3 csepp 2 m kénsavval és kevés keményítőoldattal elegyítjük. Ha az oldat megkékül, vagyis nitritet tartalmaz, akkor a tabletta már részben bomlott. Amennyiben az oldat színtelen, úgy azt 8—10 csepp 2 m nátrium-hidroxid-oldattal meglúgosítva, fel-

forraljuk. A lehűtött oldat kénsavval visszasavanyítva azonnal kék legyen. Negatív reakció teljesen elbomlott készítményre utal.

E rendkívül egyszerű reakció segítségével sikerült annak idején egyes nitroglicerin-tabletta sorozatok gyors bomlásának okát megállapítani. A gyógyszerellenőrző vizsgálatok során feltűnt ugyanis, hogy a tablettázott készítmények tárolás közben sokkal gyorsabban bomlanak, mint az akkoriban még készletben tartott, 90%-os etanollal készült 1%-os nitroglicerin-oldatok. Ez a figyelmet a tablettázó anyagokra terelte. Mivel a nitroglicerint nemcsak a lúgok, de a lúgosan hidrolizáló sók is bontják, megvizsgálva 0,25 ml 1%-os szeszes nitroglicerin-oldat bomlását a $p_H$ függésében, kitűnt, hogy a készítmény $p_H = 5{,}2-6{,}4$ oldatban 72 óra múltán sem tartalmazott bomlásra utaló nitritet. Viszont a $p_H = 6{,}47$ kémhatású oldatban már néhány perc elteltével is gyengén pozitív volt a nitritreakció. A $p_H$ emelkedésével gyorsult a bomlás, és $p_H = 8{,}0$, illetőleg ennél magasabb értéknél már igen intenzívvé vált. Mindezekből megállapítható, hogy a nitroglicerin-tabletták eltarthatósága a tabletta alap- és segédanyagaitól, s azok kémhatásától nagymértékben függ.

## NITROÉSZTEREKET TARTALMAZÓ KÉSZÍTMÉNYEK ELLENŐRZÉSE NITROGÉNTARTALMUK ALAPJÁN

A nitroglicerint és más nitroésztereket tartalmazó tabletták hatóanyag-tartalmának meghatározására javasolt eljárás lényegében az összes nitrogéntartalom meghatározásán alapszik. A készítményt először lúgosan hidrolizáljuk. A módszer részletes leírásából kitűnik, hogy a hidrolíziskor esetleg keletkező ammónia visszatartására is tekintettel kell lenni (visszafolyóhűtő kivezető csövébe helyezett, savval átitatott vattapamat). A hidrolízis során képződött és nitrogént tartalmazó különböző termékeket teljes redukció után ammóniaként határozzuk meg. A tablettákban levő zsiradékanyagok zavaró hatását is ki kell küszöbölni, mely bárium-kloriddal és kettős desztillációval oldható meg.

A meghatározáshoz általában 10—12 mg nitroészter-tartalomnak megfelelő mennyiségű tablettát, granulát mérünk be analitikai pontossággal 100 ml-es száraz Erlenmeyer-lombikba. A hatóanyag kivonása céljából a finomra porított tablettaport 15 ml frissen desztillált peroxidmentes éterrel néhány percig rázogatjuk ép parafadugóval elzárt lombikban. Az éteres oldat tisztáját kicsiny száraz szűrőpapíron át a desztilláló készülék (8. vagy 2. ábra, 143., 50. old.) 100 ml-es csiszolatos lombikjába szűrjük. Az éteres kivonást addig ismételjük, míg az éteres oldat 5 ml-es részlete elpárologtatás után már nem hagy látható maradékot. Egyes esetekben az éteres kivonást megnehezíti a tablettaanyag lassú ülepedése. Ilyenkor a kivonást a 7. ábrán (80. old.) látható körte alakú edényben végezzük, és centrifugálással ülepítjük az oldatot. (Az edényt a centrifugáláshoz parafadugóval zárjuk le, mert az üvegcsiszolatos dugó beleszorul.) Az egyesített éteres kivonatokból az oldószer legnagyobb részét sósavas vattapamaton át szűrt levegővel lefúvatjuk, vagy kb. 50°-os vízfürdőről óvatosan

ledesztilláljuk. A visszamaradt oldatot 20 ml 0,1 n nátrium-hidroxid-oldattal elegyítjük, a lombikra visszafolyóhűtőt szerelünk, és az elegyet 2 órán keresztül enyhe forrásban tartjuk. Az elszappanosítás folyamán keletkező ammónia visszatartása céljából a hűtő nyakába sósavval enyhén átitatott kisebb vattapamatot helyezünk. E sósavas vattapamatot a laboratóriumi levegő esetleges ammónia-szennyezésétől szintén védeni kell. Ezért a hűtőt egy meghajlított szárú szárítócsővel (ún. klór-kalciumos cső) ellátott egyfuratú dugóval zárjuk le. A cső két száraz vattapamat között híg sósavval átitatott vattapamatot tartalmaz. Két óra elteltével a forralást megszüntetjük, a még hűtővel ellátott lombikot lehűtjük, és a szárítócső eltávolítása után a hűtő nyakában levő vattát és a hűtő belső falát összesen 10—15 ml — pár csepp 2 m sósavval megsavanyított — desztillált vízzel átmosva, a lombik tartalmához öblítjük.

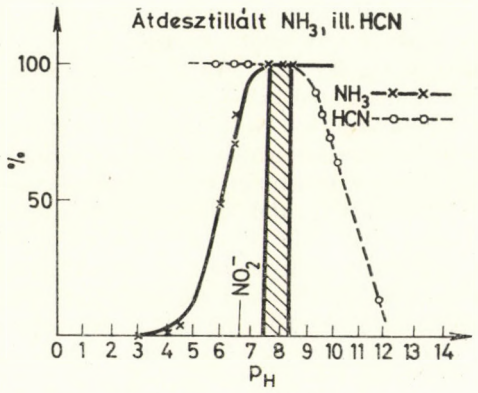
Az elszappanosított elegyhez 1 g nátrium-hidroxidot, 0,5 g bárium-kloridot és 0,5 g finomra porított Dewarda-ötvözetet juttatunk, és a desztilláló készüléket összeszereljük. A csiszolatokat kevés folyékony paraffinnal kenjük meg. A szedőedénybe 5 ml 1%-os sósavat öntünk. A lúgos oldatban a Dewarda-ötvözet hatására a hidrogénfejlődés már hidegen megindul. Amikor a gázfejlődés lecsökken ($^1/_2$—1 óra múltán) enyhe melegítéssel az oldatot tovább is forrásban tartjuk, majd kb. $^2/_3$ részét ledesztilláljuk. Amennyiben a tabletta kevés zsiradékanyagot is tartalmaz, az részben átdesztillál. A sósavas oldatban felfogott desztillátumot — mely a zsiradékokon kívül a lúgos oldatból esetleg mechanikusan átkerült cseppecskéket is tartalmazhat — a megtisztított készülék lombikjába öblítjük, 1 ml 50%-os kénsavval és 1—2 csepp metilvörös indikátoroldattal elegyítjük, majd a savas oldatból mintegy 10—15 ml-t ledesztillálunk. A savas oldatból ily módon a szedőlombikba desztillált zsiradék teljes mennyiségét kiöntjük, és elnyelő folyadékként most már 20,00 ml 0,02 n kénsavat mérünk a szedőlombikba. Először még savas közegben indítjuk meg a desztillálást, majd amikor a levegőt már a lombikból kiűztük, a csapos tölcséren át cseppenként 10%-os nátrium-hidroxid-oldatot juttatunk az elegyhez, míg az éppen lúgos lesz. A folyadéknak mintegy a háromnegyed részét desztilláljuk le, majd a szedőlombik lassú lesüllyesztése után a desztillálást befejezzük. A kapott desztillátumban a kénsavas mérőoldat feleslegét 0,02 n nátronlúggal mérjük vissza.

1 ml 0,02 n kénsav 1,514 mg gliceril-trinitrátot mér.

A többféle nitroésztert tartalmazó készítmények vizsgálatánál az analízis eredményét nitroglicerinben célszerű kifejezni.

## KÜLÖNBÖZŐ NITROÉSZTEREK HIDROLÍZISTERMÉKEINEK KIMUTATÁSA ÉS MEGHATÁROZÁSA

A nitroészterek összes nitrogén-tartalmának meghatározása mellett a nitroészterek lúgos hidrolízisekor keletkező elszappanosítási termékek meghatározása és az egyes termékek egymáshoz viszonyított %-os arányának megállapítása szintén fontos feladat. E kérdés beható tanulmányozására




19. ábra. Az $NH_3$ és HCN illékonysága vízgőzzel a $p_H$ függvényében (0,02 m $NH_4Cl$- és 0,01 m KCN-oldatok bomlása) és a $NO_2^-$-oldatok bomlásának kezdeti $p_H$-értéke ($p_H = 6{,}6$)

olyan módszer szükséges, mellyel az elszappanosításkor keletkező ammónia, nitrit, nitrát, illetőleg cianid is jól mérhetők egymás mellett. Az alábbiakban részletesen is leírt eljárás lényegét jól szemlélteti a mellékelt grafikon. Ebből kitűnik, hogy $p_H = 7{,}5-8$ kémhatású oldatból kvantitatíve ledesztillálható az ammónia is és a cianid is, míg a nitrit az adott $p_H$-nál még nem bomlik (19. ábra). Az átdesztilláló ammóniát — melyet a cianiddal együtt jéggel hűtött vízben fogunk fel — közvetlenül titráljuk savval, s a megtitrált oldatban a cianid is meghatározható a bróm-cián os eljárással. A desztilláló lombikban visszamaradt nitritet a nitritmeghatározásnál leírt (265. old.) jodidos redukción alapuló módszerrel mérjük, szén-dioxidos atmoszférában. Mindössze arra kell ügyelnünk, hogy a jodometriás mérés indikálásához csak néhány csepp keményítőt használjunk, hogy az ne zavarja a nitrát Dewarda-ötvözettel végzett redukcióját.

A meghatározásokhoz a vizsgálandó anyagnak kb. 50 mg-nyi mennyiségét normál csiszolatos visszafolyóhűtővel ellátható 150 ml-es lombikban a vizsgálathoz választott oldószerben (etanol, aceton) oldjuk és a kívánt lúgkoncentráció eléréséhez szükséges mértékben meglúgosítjuk. Az elegyet visszafolyóhűtővel felszerelt lombikban egy órán át (illetve a választott reakcióidőnek megfelelő ideig, ha az idő függvényében vizsgáljuk a bomlást) élénken forraljuk.

*Az ammónia megkötésére* a hűtő kiszélesedő felső nyílásába száraz vatta közé normál sósavval átitatott vattapamatot helyezünk, melyet a levegő szennyezésétől még egy sósavval átitatott vattát tartalmazó feltéttel is védünk (269. old.). A hidrolízis során keletkező ammónia az erősen lúgos oldatból eltávozik, és teljes egészében a hűtő felső végében elhelyezett savas vattán kötődik meg. A hidrolízis befejeztével a hűtőről a védőcsövet eltávolítjuk, a hűtőt levesszük, és a vattapamatot néhány csepp 2 m sósavval savanyított kb. 15 ml vízzel a készülékünk egyik tiszta lombikjába mossuk. Hozzászerelve a desztilláló feltétet, a megfelelő átlúgosítás után az *ammóniát* jéggel hűtött, desztillált vizet tartalmazó szedőbe ledesztilláljuk, és 0,02 n kénsavval megtitráljuk.

A hidrolizátumot tartalmazó lombikot az ugyancsak normál csiszolatos desztilláló készülékhez kapcsoljuk, és az oldószer zömét ledesztilláljuk. A visszamaradt oldatba kb. 3 g bórsavat szórunk, és ezzel az oldat $p_H$-ját a *cián-hidrogén ledesztillálásához* szükséges $p_H = 7-8$

értékre állítjuk be. (Szükség esetén a $p_H$-t megfelelő indikátorpapír szeletkével ellenőrizzük.) Szedőlombikként 10 ml desztillált vizet tartalmazó 100 ml-es becsiszolt dugós Erlenmeyer-lombikot használunk, melyet jéggel hűtött vízbe állítunk. A desztillátumot 5 ml 20%-os foszforsavval megsavanyítjuk, majd annyi frissen telített brómos vizet csepegtetünk hozzá, hogy az maradandóan narancssárga színű legyen. A brómfelesleg megkötésére gyors mozdulattal 3 ml 5%-os fenololdatot öntünk a lombikba. Többször erőteljesen összerázzuk, közben a dugót is meg-meglazítva, hogy a folyadék a csiszolatban is megújuljon. Ezt követően kb. 0,3 g kálium-jodidot szórunk az oldatba, és a teljes jódmennyiség kiválásáig mintegy 20 percig állni hagyjuk az elegyet. A kivált jódot 0,01 n nátrium-tioszulfáttal titráljuk. Az eljárás pontossága $\pm 1\%$.

1 ml 0,01 n nátrium-tioszulfát 0,1351 mg HCN-t mér.

A cianid ledesztillálása után visszamaradt oldatot mérőlombikban 100 ml-re hígítjuk, a *nitrát* és *nitrit* mennyiségét a törzsoldat aliquotrészeiben határozzuk meg. E célból a bemért oldatrészlethez 1—2 ml 3%-os nátrium-borát-oldatot juttatunk, desztillált vízzel kb. 70 ml-re egészítjük ki, és 1 g kálium-jodidot oldunk az oldatban, majd a továbbiakban a nitrit mennyiségét az 265. oldalon leírt módon meghatározzuk.

*Nitrát meghatározása.* A nitritmeghatározás után a kititrált oldatba 2 g nátrium-hidroxidot és kb. 0,5 g finomra porított Dewarda-ötvözetet szórunk, s a továbbiakban ugyanúgy járunk el, mint azt már a nitroglicerin tabletták mérése esetében leírtuk (269. old.).

A leírt vizsgálati módszerrel bizonyítani lehetett, hogy a hidrolízistermékek arányát a nitroészter összetétele, az oldószer minősége, a lúgkoncentráció, a különböző kísérőanyagok — különösen a redukáló tulajdonságúak — nagymértékben befolyásolják. Így pl. az etanolos oldatban 0,1n töménységű lúggal hidrolizált *nitroglicerinből* nitrát, nitrit, ammónia és cianid is képződik. A töményebb (n) lúggal hidrolizált nitroglicerin bomlástermékeiben az ammónia mennyisége megnőtt, a cianidé pedig csökkent. A pentaeritrit-tetranitrát hidrolízistermékeinek mások az arányai. Vizes oldatban a nitráton és nitriten kívül a pentaeritrit-tetranitrát hidrolizátuma csak ammóniát tartalmaz. (Más nitroészter, mint pl. a nitrokeményítő, csak nitrátra, nitritre és cianidra hidrolizál ugyanilyen körülmények között. Acetonos oldatban az egyes termékek eltérő arányán kívül viszont a nitrokeményítő még cianidot sem tartalmaz.) Igen fontos azonban, hogy az azonos körülmények között hidrolizált nitroészterből képződött hidrolízistermékek aránya állandó és jellemző az illető vegyületre.

A hidrolízistermékek közül a nitrát és nitrit mennyiségének aránya az egyes nitroészterek jellemzésére is alkalmas. A nitrát—nitrit hányados a pentaeritrit-tetranitrát esetében a legmagasabb, ami azzal magyarázható, hogy viszonylag kevesebb az erős redukáló tulajdonságú hidrolízistermék, és így emiatt kevesebb nitrit is képződik. A pentaeritrit-tetranitrátban ugyanis nincsen vicinális helyzetű alkoholos csoport, és így a hidrolízistermékek kevéssé redukálható tulajdonságúak. (A nitrocellulóz és a nitrokeményítő között is lényeges különbség jelentkezik a nitrát—nitrit ará-

nyában. A nitrocellulóz polimerizációs foka kb. a cellulózéval azonos. A nitrokeményítő viszont a nitrálódáskor kisebb molekulákra szakad, s így a hidrolízis során nagyobb koncentrációban képződő redukáló tulajdonságú bomlástermékek hatására megnövekszik a nitrit koncentrációja is.)

IRODALOM

1. Schulek, E.—Flóderer, I.: Beiträge zur jodometrische Nitritbestimmung. Z. anal. Chem. **123,** 198 (1942). — 2. Schulek E.—Flóderer I.: Adatok a nitritek jodometriás meghatározásához. Gyógysz. Évkönyve **25,** 279 (1943). — 3. Schulek, E.—Burger, K.—Fehér, M.: Verfahren zur Bestimmung von Ammoniak, von Cyaniden, Nitriten und Nitraten nebeneinander. Z. anal. Chem. **167,** 423 (1959). — 4. Gervay V.: A nátrium-nitrit klorimetriás meghatározása gyógyszeres keverékekben. Magy. Kém. Folyóirat **57,** 306 (1951). — 5. Schulek, E.—Kerényi, B.: Beiträge zur Frage der „Verseifung" des Nitroglyzerins, sowie zur Wertbestimmung des „Nitroglycerinum solutum" und Gehaltbestimmung fetthaltiger Nitroglyzerin und Nitromannit-präparate. Pharm. Zentralhalle **73,** 673, 692 (1932). — 6. Schulek, E.—Burger, K.—Fehér, M.: Über die Hydrolyse und analytische Kontrolle der Salpetersäureester („Nitrokörper"). Z. anal. Chem. **177,** 81 (1960). — 7. Schulek E.—Burger K.—Fehér M.: Szerves salétromsavészterek („Nitrotestek") hidrolízistermékeinek vizsgálata. Ammónia, cianid, nitrit és nitrát meghatározása egymás mellett. Acta Pharm. Hung. **31,** 1 (1961). — 8. Schulek E.—Burger K.—Fehér M.: A salétromsavészterek („Nitrotestek") hidrolíziséről és analitikai ellenőrzéséről. Acta Pharm. Hung. **31,** 193 (1961). — 9. Schulek, E.—Burger, K.—Fehér, M.: Die Hydrolyse und Charakterisierung der Salpetersäureester der Polyalkohole („Nitrokörper"). Ann. Univ. Sci. Eötvös Sec. Chim. **2,** 253 (1960).

# ALKOHOLOK MEGHATÁROZÁSA

## AZ ETANOL MENNYISÉGI MEGHATÁROZÁSA GYÓGYSZERKÉSZÍTMÉNYEKBEN

Az alkoholok közül az etanol — mint oldószer — gyakori alkotórésze a különböző gyógyszeres oldatoknak, gyógyszerkülönlegességeknek. Az etanoltartalom meghatározásával járó feladatok között a különböző tinktúrák, vagyis a meglehetősen magas etanoltartalmú drogkivonatok, „spiritus"-ok, továbbá a galenusi és magisztralis gyógyszerkészítmények vizsgálata még ma is előfordul (pl. Spiritus antirheumaticus, Mixtura antirheumatica, Spiritus salicylatus, Gutta carminativa, Gutta stomachica). A gyógyszerellenőrzéshez hasonlóan az élelmiszerek, továbbá a kozmetikai készítmények ellenőrzésének is egyik fontos része az etanol meghatározása. Ezekhez a meghatározásokhoz, minőségi ellenőrzésekhez mindig szorosan kapcsolódik az erősen mérgező hatású metanolra, valamint a magasabb szénatomszámú alkoholokra való vizsgálat is.

### AZ ETANOLTARTALOM MÉRÉSE DESZTILLÁCIÓT KÖVETŐ SŰRŰSÉGMEGHATÁROZÁS ALAPJÁN

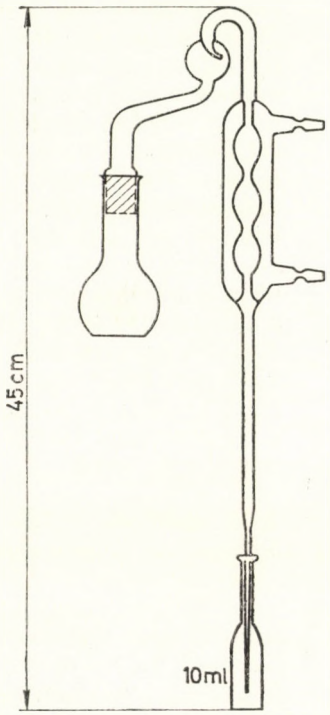
Az etanol mennyiségi meghatározásának egyik közismert és gyakori módja a sűrűségmeghatározáson alapszik. Az illékony idegen vegyületeket nem tartalmazó készítményekből az etanolt desztillációval lehet elkülöníteni, és a desztillátum — mely lényegében etanol és víz elegye — sűrűsé-

géből lehet az etanoltartalmat megállapítani. E desztillációs eljárás azonban csak látszólag egyszerű elválasztási módszer, s a meghatározás pontosságát éppen ennek a körülményei befolyásolhatják a legnagyobb mértékben. Különösen súlyos hiba származik az átdesztilláló etanol—víz elegy etanoltenziója folytán fellépő veszteségéből. Ezért már a desztillációs elválasztás céljára eleve nem célszerű 20 v/v %-nál magasabb etanoltartalmú mintát felhasználni. Igen lényeges, hogy a desztillátum kis felületen érintkezzen a levegővel. Szedőként a sűrűségmeghatározáshoz is megfelelő formájú mérőlombikot (piknométert) célszerű választani. Különösen fontosnak tartjuk felhívni a figyelmet arra, hogy desztillációkor az első kondenzáló cseppeknek viszonylag a legmagasabb az etanoltenziója. A részletesen leírásra kerülő eljárás, valamint a 20. ábrán látható készülék formája is mind az említett hibaforrások kiküszöbölését szolgálja.

A meghatározáshoz a 20. ábrán látható desztilláló készüléket, valamint egy 10,00 ml-es piknométert használunk. A desztilláló készülék 50, illetve 100 ml-es normál csiszolatos főzőlombikjához csatlakozó feltét, amely 2,5 cm átmérőjű cseppfogó gömb közvetítésével 12 cm hosszú golyós hűtőben folytatódik. A hűtőcső teljes hossza 45 cm, mely mintegy 15 cm-es elvékonyodó részben végződik. A kis 10,00 ml-es mérőlombik hosszúkás, hengeres falú (10 cm magas). A nyak belső átmérője 4 mm.

A meghatározást — már csak időkihasználás céljából is — az alábbi sorrendben célszerű végezni. Először a vizsgálandó oldat sűrűségét állapítjuk meg. A gondosan kiszárított 10,00 ml-es kis mérőlombik súlyát analitikai pontossággal megállapítjuk, majd a vizsgálandó oldattal valamivel a jel alatti szintig megtöltjük, s tíz percre 20,0° hőmérsékletű vízfürdőbe állítjuk. Tíz perc múlva kapilláris pipettával a lombikot a vizsgálandó oldattal jelig töltjük, s a lombik nyakát szűrőpapiros csíkkal tökéletesen kiszárítjuk. A gondosan szárazra törölt s dugójával bezárt lombikot 15 percre a mérlegszekrénybe állítjuk, súlyát ismét analitikai pontossággal megmérjük. A mérőlombikban (piknométerben) lemért folyadék súlyát egyrészt a vizsgálandó oldat sűrűségének kiszámításához használjuk, másrészt mint bemérési adatot is felhasználjuk.

A vizsgálati minta lemért mennyiségét — amennyiben annak várható etanoltartalma 20 v/v %-nál kevesebb — közvetlenül a desztilláló készülék lombikjába öblítjük háromszor 2—2 ml 80 g/v %-os kalcium-klorid- ($CaCl_2 . 6 H_2O$) oldattal.




20. ábra. Desztilláló készülék és piknométer etanolmeghatározáshoz

A 20 v/v %-nál magasabb etanolkoncentrációjú oldatok esetében a piknométerben lemért mennyiséget hígítás céljából 50 ml-es mérőlombikba öblítjük, vízzel 20,0°-on jelig hígítjuk, s az így ötszörösére hígult oldat 10,00 ml-es részletét mérjük a desztilláló lombikba, s természetesen még 6 ml 80 g/v %-os kalcium-klorid-oldattal is elegyítjük.

A gondosan kiöblített 10,00 ml-es mérőlombikot ezután a lombik térfogatának pontos megállapításához már egy nappal korábban kiforralt s 20,0°-ra lehűlt vízzel megtöltjük, majd súlyát analitikai pontossággal ismét megállapítjuk. Ezekből az adatokból a vizsgálandó oldat sűrűsége már kiszámítható, s általában az etanolos oldatok minőségi jellemzésére ez többnyire szükséges is (tinktúrák).

A desztilláló lombikba mért vizsgálati mintához — mely kalcium-kloridot is tartalmaz — horzsakövet szórunk (habzó oldatoknál még 0,2 g csersavat is oldunk habzáscsökkentőként), a csiszolatot tömény kalcium-klorid-oldattal tömítve, összeállítjuk a készüléket. Szedőként a vízzel kimosott 10,00 ml-es mérőlombikot (piknométert) használjuk. Ebbe felfogó folyadékként már előre 1 ml vizet mérünk, s úgy helyezzük el, hogy a hűtőcső vége a vízbe érjen. Intenzív hűtés mellett a mintából mintegy 6 ml-nyit desztillálunk le. (A tömény kalcium-klorid-oldat nemcsak az esetleg illékony zsírsavakat tartja vissza, de az oldat forrpontját is megemeli, s így a 6 ml desztillátummal úgyszólván az etanol teljes mennyisége át is megy.) Ezután a szedőlombikot már le is süllyeszthetjük annyira, hogy a hűtőcső már éppen ne érjen bele a desztillátumba. Pár csepp vízzel a hűtőcső végét kívülről leöblítve tovább desztillálunk mintegy 9 ml térfogatig. A desztillátumot tartalmazó kis lombikot összerázás után 10 percre 20°-os vízfürdőbe állítjuk, s 20°-os vízzel jelig töltjük. Ezután a lombik nyakát belülről a szokás szerint szűrőpapiros csíkkal szárazra töröljük, s a kívülről is szárazra törölt lombik súlyát szintén 15 perc várakozás után analitikai pontossággal megállapítjuk. A desztillátum súlyából a piknométer térfogatának ismeretében kiszámítjuk annak sűrűségét. A sűrűség értékének birtokában a sűrűség és etanolkoncentráció viszonyát feltüntető megfelelő táblázatokból — mint amilyen a Gyógyszerkönyvben is szereplő Karlovitz-féle táblázat (Ph. Hg. VI. IV.) — a desztillátum, illetőleg annak alapján a minta etanoltartalmát már megállapíthatjuk.

A desztillációs eljárással kapcsolatban még néhány különleges esetet az alábbiakban ismertetünk.

Előfordul, hogy a készítmény vízzel hígítva összecsomósodó csapadékot képez. Ilyen esetben a készülék 100 ml-es desztilláló lombikját használjuk, s a készítmény 10,00 ml-ét mintegy 25 ml vízzel, 6 ml 80 g/v %-os kalcium-klorid-oldattal a lombikba öblítjük, s egy hígabb oldatból desztillálunk. Szedőként természetesen nagyobb edényt, 50,00 ml-es mérőlombikot veszünk, s abba legalább 30 ml-t desztillálunk le.

Különböző illékony anyagokat (mint mentol, kámfor, illóolajok stb.) tartalmazó készítményekből az illékony komponeneseket petroléterrel (pentán) tudjuk kirázni, mivel az etanol a pentánban rosszul oldódik, s még ezt a kismértékű oldódást is tömény kalcium-klorid-oldattal ki tudjuk küszöbölni.

Az extrakciós tisztításhoz a készítményeknek a mérőlombikba kimért 10,00 ml-ét a sűrűség meghatározása után háromszor 2 ml 80 g/v %-os kalcium-klorid-oldattal és 15 ml vízzel kisebb rázótölcsérbe öblítjük, s háromszor 10 ml petroléterrel (forrpontja 50° alatt legyen) kirázzuk. A petroléteres részleteket tiszta rázótölcsérben gyűjtjük össze, és 2—3-szor 2 ml 80 g/v %-os kalcium-klorid-oldattal visszarázzuk. Az egyesített vizes kalcium-kloridos oldatokat most már vagy megadott térfogatra, pl. 50 ml-re hígítjuk, és annak kisebb részletével a már ismert módon dolgozunk tovább, vagy közvetlenül ezt a viszonylag nagyobb térfogatú vizes oldatot desztilláljuk, de természetesen ilyenkor legalább 30 ml-nyi desztillátumot fogunk fel (lásd a csapadékos minták esetét).

A petroléteres extraktum illó komponenseinek meghatározására az illóolajok vizsgálatánál térünk ki (315. old.).

## „SÓSBORSZESZEK" ETANOLTARTALMÁNAK MEGHATÁROZÁSA

Az etilalkoholnak az előzőkben ismertetett sűrűségmérésén alapuló meghatározása az ún. „sósborszesz"-készítményeknél, melyek még ma is forgalomban vannak, már nehézségekbe ütközik. A sósborszeszek többnyire az 50%-os etanolon kívül 5—10 %-nyi ecetsavas etilésztert, 0,5—1%-nyi mentolt, valamint még kevés nátrium-kloridot is tartalmaznak. E készítmények etanoltartalmát — miként ez az összetételből is látszik — sűrűségmeghatározással még desztillációs izolálás után sem lehet megmérni, hiszen az átdesztilláló illékony alkotórészek a desztillátum sűrűségét sokszor nagymértékben megváltoztatják.

Az egyes komponensek közül a mentolt petroléteres extrakcióval jól el lehet távolítani. A nehézségeket inkább az etil-acetát jelenti. Maguk a készítmények az etil-acetát hidrolízise miatt már eleve gyengén savas kémhatásúak, s a hidrolízis egyszersmind az oldatok etanoltartalmát is növeli, ami hamisításokra is lehetőséget nyújt.

A sósborszeszkészítmények teljes analízisére javasolt alábbi módszer lényegében két részből áll. Az egyik kísérletben előzetes lúgos elszappanosítás, valamint a mentol petroléteres kirázása után meghatározzuk az összes etanoltartalmat (eredeti etanoltartalom + az etil-acetátból képződött etanol), a másik kísérletben pedig „szappanszám"-mérés segítségével az etil-acetát-tartalmat. Utóbbi mérés alapján az etil-acetát etanoltartalmát kiszámítva, a készítményhez eredetileg felhasznált etanol mennyiségét is megállapíthatjuk.

A meghatározáshoz mintegy 20 g „sósborszeszt" mérünk 100 ml-es becsiszolt dugós Erlenmeyer-lombikba, majd kis szelet lakmuszpapírt használva jelzőként, osztott pipettából 20%-os nátrium-hidroxid-oldattal a mintát semlegesítjük, és még mintegy 50%-nyi lúgfelesleget is elegyítünk hozzá (kb. 3—4 ml lúg elegendő). A dugójával elzárt lombik tartalmát kb. egy óra hosszat szobahőmérsékleten állni hagyjuk; időnként összerázzuk. Az oldat etil-acetát-tartalmát ily módon elszappanosítva, az elegyet 20%-os sósavval éppen megsavanyítjuk, s kisebb rázótölcsérbe öntjük (bemosás fölösleges). Etanol- és

mentoltartalmának elválasztása céljából az elszappanosított elegyet 5—6 ml 80 g/v %-os kalcium-klorid-($CaCl_2 . 6 H_2O$)oldattal és 5—6 ml petroléterrel (pentánnal) kirázzuk. A fázisok szétválása után az alsó vizes réteget az elszappanosításhoz használt lombikba visszaengedjük, a pentános fázist pedig külön kis edénybe öntjük. A petroléteres (pentános) kirázást — újabb kalcium-klorid-oldat hozzáadása nélkül — még 2—3-szor megismételjük. Az utolsó extrakció után a kalcium-kloridos vizes fázist a 20. ábrán látható készülék desztilláló lombikjába bocsátjuk. A rázótölcsérben egyesített pentános részleteket 2—3 ml 80 g/v %-os kalcium-klorid-oldattal visszarázzuk, s ezt a kalcium-kloridos fázist is a desztilláló lombikba csurgatjuk. Ezután az előző fejezetben már leírtak szerint megkezdjük a kalcium-kloridos oldatból az etanol ledesztillálását. Szedőlombikként és egyben piknométerként is 50 ml-es mérőlombikot használunk. A desztillátum sűrűségéből számított etanoltartalom a készítmény eredeti és az ecetsavas etilészter hidrolízisekor képződött etanoltartalmat jelenti.

A „sósborszeszek" etil-acetát-tartalmának meghatározásához szintén mintegy 20 g-nyi mintát mérünk be. Először fenolftalein mellett n nátrium-hidroxid-oldattal a szabad savtartalmat mérjük meg, majd az erre fogyott lúg 50%-os fölöslegével elegyítve, a mintát szobahőmérsékleten a már ismert módon állni hagyjuk, elszappanosítjuk. Az elszappanosítás befejeztével a lúg fölöslegét n savval visszamérjük. A végpontban az oldatot felforraljuk, mire ez rendszerint visszapirosodik ($CO_2$-szennyezés), s újra színtelenre titráljuk. (Szükség esetén a forralást megismételjük.) E titrálást akkor tekintjük befejezettnek, ha a végpontban elszíntelenedett oldat felforralva és lehűtve már színtelen marad. E szappanszám-meghatározással az etil-acetát ecetsavtartalmát mértük meg, melyből a hozzá tartozó etanol mennyisége is kiszámítható. Ezt az etanoltartalmat levonva a desztillátum alkoholtartalmából, megkapjuk a „sósborszesz" tulajdonképpeni etanoltartalmát súlyszázalékban. Ez értékből a Gyógyszerkönyv szeszhígítási táblázatai segítségével bármilyen adatra átszámíthatjuk a szesztartalmat.

Az itt leírtak csak a kb. 50%-os etanoltartalmú „sósborszeszekre" vonatkoznak. Magasabb etanoltartalmú oldatokat megfelelő arányban hígítva tudunk vizsgálni.

(A pentános kirázással izolált mentol meghatározására a 317. oldalon térünk ki.)

## AZ ETANOL MENNYISÉGI MEGHATÁROZÁSA KÉNSAVAS DIKROMÁTOS OXIDÁCIÓVAL

Az etanol redukáló tulajdonsága folytán kémiai mérőmódszerekkel is meghatározható. Erősen kénsavas közegben a dikromát acetaldehiden keresztül ecetsavvá oxidálja az etanolt. A metanol ugyanilyen körülmények között szén-dioxiddá oxidálódik:

$$3\,C_2H_5OH + 2\,Cr_2O_7^{2-} + 16\,H^+ = 3\,CH_3COOH + 4\,Cr^{3+} + 11\,H_2O, \qquad (1)$$

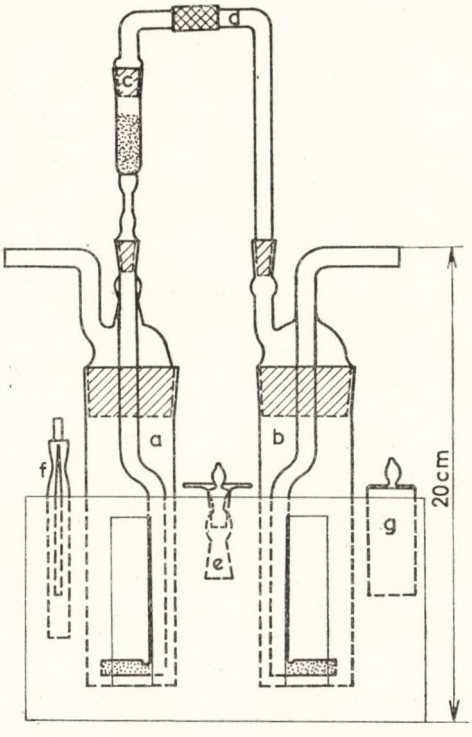
$$CH_3OH + Cr_2O_7^{2-} + 8\,H^+ = 2\,Cr^{3+} + CO_2 + 6\,H_2O. \qquad (2)$$

Az etanolnak ez a reakciója [(1) egyenlet] csakis kénsavra nézve meghatározott töménységű (kb. 70—72%-os) oldatban megy végbe egyértelműen. A kénsavkoncentráció betartását a dikromát megfelelő sebességű redukciója teszi szükségessé, melyet kinetikai vizsgálatok is igazoltak. Mivel az oxidáció közbülső terméke, az acetaldehid illékony, az etanolt a mérőoldat feleslegével zárt rendszerben kell oxidálni. A mérőoldat fölöslegét az elegy kellő hígítása után jodometriásan mérjük vissza. A meghatározás ebben a formában csakis egyéb redukálószereket nem tartalmazó minták analízisére alkalmas, beleértve a metanolt is.

A gyógyszerellenőrzésben viszont szinte mindig olyan feladatok adódnak, melyekben az etanolon kívül illékony és nem illékony egyéb redukálóanyagok is vannak jelen. Ilyen feladatok megoldásához a fenti alapelven felépülő eljárás megfelelő mikrováltozatát lehet felhasználni. Az alábbiakban részletesen leírt eljárás szerint — külön e vizsgálatra szolgáló készülékben — a megfelelő nagy felületre (horzsakő) rámért igen kis mennyiségű etanolt levegő átszívatásával, gőzként porlasztjuk bele a kénsavas dikromát mérőoldatba. Így a nem illékony kísérő anyagok a mérőoldattal nem kerülnek kapcsolatba. Az etanol mellett levő és az etanolnál nagyobb molekulasúlyú illékony kísérőanyagokat (mentol, kámfor, illóolajok) aktív szénen megkötve tartjuk vissza. Az etanol elválasztása tehát — a gázkromatográfiához hasonlóan — szelektív adszorpción alapszik.

A meghatározáshoz a 21. ábrán látható készüléket használjuk. Ez lényegében két G 3 szűrőlappal ellátott intenzív porlasztású gázmosóból (*a* és *b*), valamint az anyag bemérésére és elpárologtatására szolgáló, ugyancsak G 3 üvegszűrőt tartalmazó elgázosító feltétből (*c*) áll. A mosópalackok, az elgázosító, valamint az összekötő üvegcső (*d*) csiszolatokkal csatlakoznak egymáshoz. Csupán az összekötő üvegcső két darabja csatlakozik gumicsővel, nehogy az összeállított készülék túl merev legyen. (A készülék összeszerelését megkönnyíti, ha a gázmosókat megfelelően kiképzett fa tartóba helyezhetjük.)

Az etanolmeghatározás céljára a készüléket a következőképpen készítjük elő: Az elgázosító (*c*) üvegszűrőjére annak felületével megegyező nagyságú analitikai szűrőpapír lemezkét helyezünk, s azt lapított végű üvegbottal vagy üvegcsővel a szűrőlemezkére szorítjuk. (A szűrőpapír lemezkét megfelelő méretű dugófúróval vághatjuk ki a szűrőpapirosból.) Ezután kézimérlegen annyi aktív szén-port mérünk le, mely 12—15 mg azofén megkötésére elegendő. (Az aktív szén azofénmegkötő képességét a VI. Magyar Gyógyszerkönyvben leírt eljárással állapítjuk meg; Ph. Hg. VI. II. 554. old.) Ezt a szénmennyiséget az elgázosító szűrőlapjáig érő kis üvegcső segítségével a papírlemezkével fedett szűrőlapra szórjuk, majd az elgázosítót enyhén ütögetve, a szenet egyenletesen szétterítjük. A szénréteget újabb




21. ábra. Készülék etanol mikromennyiségeinek meghatározásához

szűrőpapír lemezkével fedjük be. Kézimérlegen kb. 0,3 g szemcsés horzsakövet mérünk le, s ezt a gázosítóban a szűrőpapirossal fedett szénrétegre szórjuk. [Ha a vizsgálatra kerülő anyag mennyisége 8—10 csepp, kétszer annyi (0,6—0,7 g) horzsakövet mérünk be.] Az így előkészített elgázosítót a csiszolattal ellátott kis üvegtalpba (*e*) helyezzük, s a tölcsért üvegdugójával elzárjuk (21. ábra, *c*—*e*).

Az anyag lemérése céljából a leírt módon előkészített elgázosítót és egy kis üvegfiolát — melybe előzetesen mintegy 0,3 g szemcsézett horzsakövet tettünk — az analitikai mérlegre helyezve, súlyukat analitikai pontossággal megállapítjuk. A vizsgálati anyag két-három cseppjét kihúzott végű pipettával az elgázosítóban levő horzsakőre cseppentjük, és ezt azonnal beszórjuk az együtt mért üvegfiolában levő horzsakővel. (Nagyon ajánlatos e művelet után — különösen, ha magas etanoltartalmú anyagot vizsgálunk — a gázosítóban levő levegőt szívással megújítani.) Az üvegdugóval elzárt elgázosító és a kis üvegfiola súlyát ismét megállapítjuk. A két mérés közötti különbség a vizsgálandó oldat súlya. Ha a vizsgált folyadék etanoltartalma alacsony (5% alatt van), úgy abból megfelelően többet, 8—10 cseppet mérünk le.

Ezután a két gázmosó palackba egyenként 25,00 ml, kénsavra nézve 70—72%-os, 0,1 n kálium-dikromát-oldatot csurgatunk, s a vízzel megnedvesített gáz-porlasztókat a mosópalackokba helyezzük. (A gázmosók porlasztóit összeállítás előtt feltétlenül meg kell vízzel nedvesíteni, mert egyébként az alkoholgőzök a tapasztalat szerint könnyen szén-dioxidig oxidálódhatnak. Az *a* jelzésű mosó csiszolatába illesztjük az elgázosítót (*c*), ezt ugyancsak csiszolatok segítségével a *d* cső közbeiktatásával összekötjük a *b* gázmosóval. A készülék összeszerelését gyorsan végezzük. Ajánlatos a készülék *b* gázmosóját még egy — tömény kénsavas dikromátoldatot tartalmazó — üvegszűrős gázmosópalackkal összekötni, hogy a készüléken átáramló és többnyire erősen szennyezett laboratóriumi levegőt a redukáló anyagoktól megszabadítsuk. Az így összeállított berendezésen erőteljes levegőáramot szívatunk át fél órán keresztül (kb. 20—25 liter). Ha a vizsgált anyag mennyisége nagyobb (8—10 csepp), természetesen az átszívás idejét meg kell növelnünk. Másfél óráig tartó átszívatás rendszerint ez esetben is elegendő. A készüléken átáramló levegő az elgázosítóból az etanolgőzöket a krómkénsavba porlasztja, míg az etanolnál nagyobb molekulájú egyéb illékony anyagokat (kámfor, mentol, illóolajok) az aktív szén a felületén adszorbeálódva visszatartja.

Átszívatás után a készüléket szétszedjük, és a mosópalackok tartalmát külön-külön 500 ml-es üvegdugós Erlenmeyer-lombikokba öblítjük a következőképpen: Az Erlenmeyer-lombikba kb. 100 ml vizet öntünk, a lombikra 12 cm átmérőjű üvegtölcsért helyezünk, s először az üvegszűrős gázelosztót öblítjük bele fecskendezőpalack segítségével, majd a gázelosztó csőbe is fecskendezünk vizet. Csak a gázelosztó lemosása után öblítjük át a mosópalack tartalmát. A mosópalackba előzetesen vizet ne öntsünk, mert ilyenkor ennek tartalma felmelegszik. Az Erlenmeyer-lombik tartalmát vízzel kb. 400 ml-re

egészítjük ki, 5 g kristályos kálium-hidrogén-karbonátot szórunk bele (a kálium-hidrogén-karbonát-kristályok nagyok legyenek!), s a lombikot lazán elzárjuk megnedvesített dugójával. A heves pezsgés megszűnte után mintegy 2 g kálium-jodidot dobunk a lombikba, s 2 perc elteltével 0,1 n nátrium-tioszulfáttal megtitráljuk a kiválott jódot. Jelzőül keményítőoldatot használunk. A titrálás végpontjában a folyadék kék színe világoszöldbe csap át. A másik mosópalack tartalmával teljesen azonos módon járunk el. A két titrálás különbsége adja nátrium-tioszulfátban kifejezve az etanolnak ecetsavvá való oxidációjára elhasznált kálium-dikromát mennyiségét. Az egyenértéksúly: m/4.

1 ml 0,1 n nátrium-tioszulfát 11,51 mg etanolt mér.

(A meghatározáshoz a kénsavas 0,1 n kálium-dikromát mérőoldatot a következő módon készítjük: Közimérlegen mért és finoman elporított 4,9 g analitikai tisztaságú kálium-dikromátot 1 literes főzőlombikban 400 ml vízben oldunk, és állandó hűtés közben kis részletekben 600 ml tömény kénsavval elegyítjük. A lehűtött oldatot 1000 ml-es mérőlombikba öntjük, s szükség esetén 2 térfogat víz és 3 térfogat tömény kénsavból készült és lehűtött oldattal jelig töltjük.)

Az ismertetett módszerrel néhány cseppnyi mintából, kámfort, mentolt, illóolajokat is tartalmazó etanolos gyógyszerkészítmény vagy etanolt tartalmazó kozmetikumok („kölnivizek", hajszeszek stb.), továbbá szeszes italok etanoltartalmát kielégítő pontossággal lehet meghatározni.

*Metanolt is tartalmazó* etanolos oldatokat ezzel az eljárással az ismertetett formában nem lehet meghatározni. A metanol, mint említettük, szintén oxidálódik [(2) egyenlet], s így mérőoldatot fogyaszt. A képződött $CO_2$-ot megfelelő módon ismert titerű 0,1 n bárium-hidroxidban lehet elnyeletni, s annak titercsökkenéséből (fenolftalein mellett titrálva) a $CO_2$, illetőleg a metanol mennyiségét lehet mérni. Hangsúlyozni kívánjuk azonban, hogy ez a módszer nem ad tökéletes eredményeket, mivel az oxidáció során az etanolból is képződik nyomokban $CO_2$. A $CO_2$ mérése egyébként eléggé körülményes, és sok hibaforrást rejt magában. E hibák okainak felderítésére irányuló több oldalú beható kísérletekből kitűnik, hogy az oxidáció során képződött szén-dioxid izolálásakor és megkötésekor az átbuborékoltatás — akár levegőárammal átszívatva, akár átdesztillálva történik — mindig szén-dioxid-veszteséggel jár. A szén-dioxid elkülönítésére és megkötésére egyedül a buborékmentes desztillációtechnika bizonyult alkalmasnak, amikor is a vízgőzzel együtt átdesztilláló szén-dioxidot a pentán védőréteggel fedett ismert titerű bárium-hidroxid-oldatban kötjük meg. A szerves vegyületek kvantitatív totális oxidációjához, dekarboxilozásához stb. igen jól használható desztillációs technika részleteit a 331. oldalon ismertetjük.

## AZ ETANOL MEGHATÁROZÁSA A DIKROMÁTOS OXIDÁCIÓ SORÁN KÉPZŐDÖTT ECETSAV ALAPJÁN

Az etanol dikromátos oxidációját nagyobb etanolmennyiségek esetében is szelektívebbé tehetjük, ha az etanol mennyiségét nem az oxidációra elhasználódott dikromát mérőoldat titercsökkenéséből állapítjuk meg,

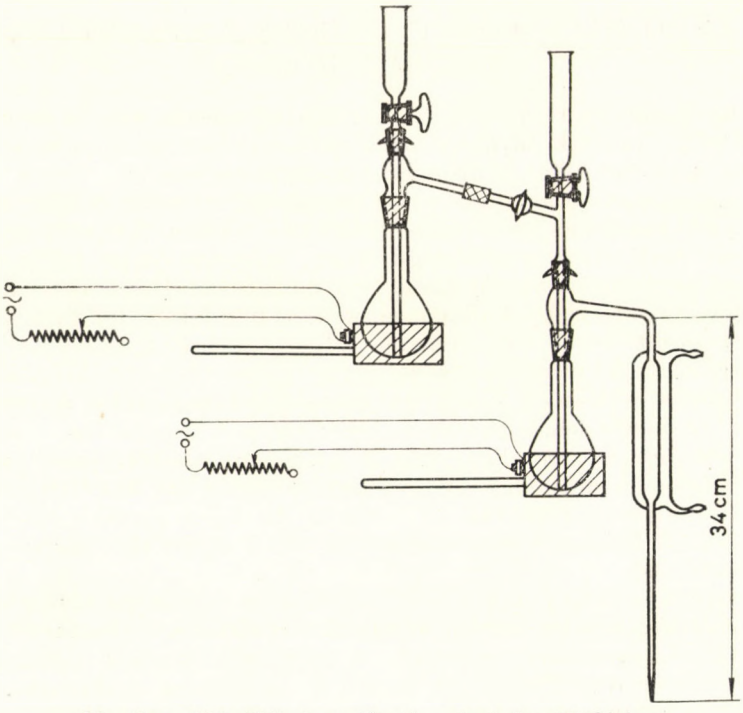
hanem az oxidáció termékeként képződött ecetsav mennyiségéből [(1) egyenlet]. Az oxidációt ez esetben is szobahőmérsékleten és kénsavra nézve kb. 70%-os krómkénsavval hajtjuk végre. Ezt követően a keletkezett ecetsavat vízgőz desztillációval különítjük el a kénsavas oldatból, s a továbbiakban az ecetsav mennyiségét vizes oldatban acidimetriásan állapíthatjuk meg. E módszer kidolgozása során a különböző kísérletek megnyugtatóan bizonyították, hogy az adott kísérleti körülmények között az ecetsav a krómkénsavas oxidációnak tovább már nem oxidálható végterméke. Az etanol dikromátos oxidációjakor — valószínűleg az acetaldehidnek mint közbülső oxidációs terméknek egy mellékreakciója során — termelődő szén-dioxid mennyisége a 0,1%-ot sohasem haladta meg. E kísérletek eredményei ismételten arra utalnak, hogy az etanolt metanol mellett meg lehet mérni, de különösen kis mennyiségű metanolt nagy etanolmennyiségek mellett ezekkel az oxidációs eljárásokkal nem tudunk kielégítő pontossággal meghatározni.

Az etanol és metanol egymás melletti meghatározására — még igen változatos etanol—metanol arányok esetében is — ma már a gázkromatográfiás módszer a célravezető.

Az etanol krómkénsavas oxidációjának s a képződött ecetsav meghatározásának részleteit az alábbiakban ismertetjük.

A 22. ábrán látható készülék lényegében vízgőzdesztilláló berendezés. A krómkénsavas oxidáció számára a hűtővel ellátott desztilláló készülék szolgál, melynek csapos tölcséréhez csatlakozó elágazása közvetítésével kapcsolódik a vízgőzfejlesztő lombik. Mindkettőnek melegítésére sorbakapcsolt tolóellenállással szabályozható elektromos fűtőtest (ún. kráterégő) szolgál.

A desztilláló készülék 100 ml-es lombikján kívülről megjelöljük a 30 ml térfogat nívóját. A lombikba 15 ml 70%-os kénsavat öntünk, s abban 1—2 g kálium-dikromátot oldunk fel. Az így előkészített krómkénsavas oldathoz mérjük az etanolra vizsgálandó oldatot (az etanol mennyisége 5,00—10,00 ml 0,1 mólos oldatnál több ne legyen), s az elegyet 10 percig állni hagyjuk. Ezután kevés horzsakövet szórunk az elegybe, s térfogatát vízzel 50 ml-re egészítjük ki, majd a készüléket az ábra szerint összeállítjuk. (A krómkénsavas lombik csiszolatait 70%-os kénsavval kenjük meg.) A vízgőzfejlesztés céljára szolgáló mintegy 150 ml-es lombikba 100 ml vizet s kevés horzsakövet szórunk. Szedőlombikként 200 ml-es Erlenmeyer-lombikot helyezünk a kivezetőcső alá. A desztilláció során a hűtőcső vége nem ér bele a desztillátumba. Először a reakcióelegyet tartalmazó lombikot melegítjük élénk forrásig. Közben ügyeljünk arra, hogy az oldat térfogata 30 ml alá ne csökkenjen. (Szükség esetén a desztillációt megszakítva, a csapos tölcséren át vízzel kiegészítjük az elegy térfogatát.) A desztilláció megindulásával egyidejűleg a gőzfejlesztő lombikból élénk forralással vízgőzt áramoltatunk a krómkénsavas elegybe. A két lombikot az elektromos fűtés megfelelő szabályozásával úgy melegítjük, hogy a vízgőzdesztilláció folyamatos működése közben a krómkénsavas oldat térfogata 30 ml alá ne csökkenjen, de túlságosan meg se növekedjék.




**22. ábra.** Készülék kvantitatív vízgőzdesztilláláshoz

Összesen mintegy 80—100 ml-nyi desztillátumot fogunk fel, majd az átdesztillált ecetsavat 5—6 csepp 0,1% etanolos timolkék indikátor jelenlétében zöldes színig titráljuk. Az oxidáció során képződött és a desztillátumban részben elnyelődött szén-dioxid zavaró hatását kiküszöbölhetjük, ha a titrálás vége felé oldatunkat kiforraljuk, lehűtjük, s így fejezzük be a titrálást. (A paralel méréseknél kb. 0,5 ml-rel a végpont előtt célszerű a kiforralás.) A reagensekkel külön üres kísérletet is célszerű végezni. Az itt leírt eljárással az acetaldehidet is hasonló módon határozhatjuk meg.

1 ml 0,1 n nátrium-hidroxid-oldat 4,607 mg etanolt mér.

## IRODALOM

1. Schulek E.: Az alkohol meghatározása tincturákban. Gyógyszerészi chemiai vizsgáló módszerek. „A Magyar Gyógyszerkönyv IV. kiadásának ismertetése". Magy. Gyógysz. Tud. Társ. kiadása, Budapest 1934, 85—115. old. — 2. Menyhárt P.: A sósborszeszek aethylalkohol tartalmának meghatározásáról. Magy. Gyógysz. Tud. Társ. Ért. (Acta Pharm. Hung.) **11,** 231 (1935). — 3. Schulek E.—Rózsa P.: Az aethylalkohol meghatározása az alkoholgőzüknek adsorptióval való előzetes tisztítása után. Magy. Gyógysz. Tud. Társ. Ért. (Acta Pharm. Hung.) **16,** 439 (1940). — 4. Schulek, E.—Rózsa, P.: Aethylalkoholbestimmung nach vorangehender Reinigung der Alkoholdämpfe durch Adsorption. Z. anal. Chem. **117,** 400 (1939). — 5. Maros, L.—Szakács-Pintér, M.: Bestimmung von Äthanol und Methanol, Acetaldehyd und Formaldehid nebeneinander. Acta Chim. Hung. **41,** 123 (1964).

# KARBONILCSOPORTÚ GYÓGYSZERVEGYÜLETEK MEGHATÁROZÁSA

A karbonilcsoport (=C=O) az oxovegyületek, vagyis az aldehidek ($R$—CHO) és ketonok ($R_1R_2$=CO) funkciós csoportja (ahol az $R$, $R_1$és $R_2$ egyaránt jelenthet alifás és aromás szubsztituenseket).

A legegyszerűbb aldehid — a formaldehid — mint erélyes redukálószer és jól penetráló dezinficiens külsőleges célokra használt gyógyszer. Többnyire különböző töménységű vizes, etanolos vizes vagy szappanoldatokat is tartalmazó oldatként használják fel (Liquor formaldehydi saponatus, dezodorálók). Polimer terméke a paraformaldehid, tablettázott készítményként kerül forgalomba, melyet „formalinkályhában" elgázosítva, fertőtlenítési célra használnak.

Az alifás aldehidek közül az acetaldehid polimerje, a paraldehid, továbbá az acetaldehid klórozott terméke, a klorál-hidrát, valamint a butil-klorál-hidrát szerepelnek még a gyógyszerek között mint hipnotikumok. Az aromás aldehidek gyógyászati szempontból kevéssé jelentősek, egyedül a benzaldehid szokott előfordulni. Az alifás ketonok közül csupán az acetonnal találkozunk mint oldószerrel. Oxocsoporttal rendelkező vegyület a kámfor is.

Az oxovegyületek, ezek közül is különösen az aldehidek meghatározásának jelentőségét az említett gyógyszerek ellenőrzésén túl igen nagy mértékben növeli, hogy számos vegyület — megfelelő reakciók segítségével — kvantitatíve oxovegyületté, többnyire formaldehiddé alakítható, ami az ilyen vegyületeknek aldehiden keresztül való meghatározását teszi lehetővé. Ezeknek az eseteknek egyik jellemző példája a hexametilén-tetramin, s ennek anhidrometilén-citromsavval kombinált származékának, a hexacitraminnak a meghatározása, a hidrolízises lebontáskor képződött formaldehid alapján.

A szénhidrátok közül az aldózok és ketózok ugyan szintén oxovegyületek, de minthogy ezeknél az oxocsoport molekulán belüli acetálkötésben van, a karbonilcsoport reakcióképessége igen lecsökken. Ezeket csak speciális és többnyire empirikus módszerekkel (Schoorl-féle cukormeghatározás, Hagedorn—Jensen-féle vércukormeghatározás, Willstätter—Schudel-féle aldózmeghatározás) lehet ellenőrizni. A szénhidrátok, a különböző polialkoholok, továbbá az α-glikolok, oxi-oxo-vegyületek, oxi-karbonsavak, általában azok az alifás vegyületek, melyeknek két vicinális helyzetű szénatomján hidroxil-, karbonil- vagy aminocsoportok, néha karboxilcsoport is található bármilyen párosításban, perjodátionnal könnyen oxidálhatók (Malaprade-reakció [9]). Az oxidáció során mindig képződik oxovegyület is, többnyire formaldehid, s így a perjodátos oxidációt követően az oxocsoportos vegyület mennyiségének meghatározásával számos gyógyszeranalitikai feladat megoldható.

E példák már magukban is érzékeltetik, hogy a gyógyszervizsgálat számára is mennyire fontos az oxovegyületek pontos meghatározása. Mind az aldehidek, mind a ketonok meghatározásánál általában vagy a karbonilcsoport oxidálhatóságát, vagy e csoport addíciós és kondenzációs reakciókra való készségét szokták felhasználni.

Az addíciós reakciók közül két típust emelünk ki, mint amelyek a továbbiak során részletes ismertetésre kerülnek. Ezek: aldehidek reakciója *cianiddal* (savnitril) és *szulfittal* (aldehid-diszulfit). A kondenzációs reakciók közül a *hidroxil-ammónium-kloriddal* (aldoxim) képezett reakcióját használjuk fel.

## ALDEHIDMEGHATÁROZÁS OXIDÁCIÓ ÚTJÁN

Az oxidáción alapuló aldehidmeghatározás egyik közismert módszere a Romijn-féle hipojoditos oxidáció [1], melynek során az aldehid közvetlenül savvá oxidálódik:

$$HCHO + I_2 + H_2O = HCOOH + 2\,H^+ + 2\,I^-. \qquad (1)$$

A reakció savtermelő, tehát csakis megfelelő lúgosságú oldatban lesz kvantitatív a folyamat. Mivel a meghatározás során az egyes műveletek sorrendjét szigorúan be kell tartani, röviden az alábbiakban térünk ki a meghatározás részleteire.

Formaldehidoldatok meghatározásához a formaldehid illékonysága miatt törzsoldatot kell a mintából készíteni. [A várható formaldehidtartalom arányában kb. tízszeres mg-egyenértéksúlynyi (150 mg) formaldehidnek megfelelő mintamennyiséget juttatunk vízzel kb. félig telt és analitikai pontossággal lemért 100 ml-es mérőlombikba. Az edény súlyát ismét pontosan lemérjük, majd vízzel a lombikot jelig töltjük.] — Becsiszolt dugós Erlenmeyer-lombikba 20,00 ml 0,1 n jódoldatot mérünk, s 5 ml 10% nátrium-hidroxid-oldattal elegyítjük, majd ehhez mérjük hozzá a törzsoldatnak pontosan ismert részletét (jelen esetben 10,00 ml-t, kb. 15 mg formaldehidet). Negyed óra elteltével az elegyet 10 ml 10%-os sósavval megsavanyítjuk, s a jódoldat fölöslegét élénk ütemben 0,1 n nátrium-tioszulfát mérőoldattal visszamérjük. Indikátor: néhány csepp keményítőoldat.

1,00 ml 0,1 n jódoldat 1,501 mg formaldehidet ($CH_2O$) jelez.

Fontosnak tartjuk megjegyezni, hogy e módszer nem specifikus módszere a formaldehid mérésének, s csakis akkor használható, ha egyéb redukálóanyagok nincsenek jelen.

Az oxidáción alapuló aldehidmeghatározások közé tartoznak az irodalomból jól ismert ún. „ammóniás ezüst" reakción, valamint a Fehling-reakción felépülő egyéb aldehidmeghatározások is. A cukrok mérésére elterjedt Schoorl-féle eljárás részleteire vonatkozóan az V. Magyar Gyógyszerkönyv I. 137—139. oldalon leírtakra utalunk (azzal a kiigazítással, hogy egy-egy meghatározáshoz 0,80 g helyett 0,60 g-os mennyiséggel készítünk törzsoldatot, a szacharózból természetesen 4,00 g helyett 3,00 g-ot invertálunk). A bevezetőben idézett Willstätter—Schudel-, valamint a Hagedorn—Jensen-féle cukormeghatározások részletei a kézikönyvekben szintén megtalálhatók.

## ALDEHIDMEGHATÁROZÁS AZ ALDEHID—CIANID ADDÍCIÓS REAKCIÓ ALAPJÁN

Az aldehidek cianiddal aránylag elég nagy sebességgel aldehid-cián-hidrin, azaz α-hidroxi-savnitril képződése közben reagálnak. A reakció sebessége egyrészt az aldehid szerkezetétől, másrészt a $p_H$-tól függ. A $p_H$ csökkenésével — mely a $CN^-$ -koncentrációt csökkenti — az addíció lassul. Az egyes aldehidek közül a formaldehid a többi alifás aldehidhez képest messze gyorsabban reagál cianiddal:

$$H_2C{=}O + CN^- + H_2O = H_2C\begin{matrix}OH\\CN\end{matrix} + OH^-. \qquad (2)$$

A formaldehid-cián-hidrin, vagyis a glikolsavnitrilnek ez a gyors képződése az aldehidek analitikájában igen előnyösen fel is használható. A reakció követésére, illetve az aldehid mennyiségének mérésére az addíció befejeződése után visszamaradt cianid mennyiségének a meghatározása nyújt lehetőséget. A cianid argentometriás visszamérése — vagyis az ún. Romijn-féle argentometriás formaldehidmeghatározás — nehézkes, mert az ezüst részben redukálódik. A meghatározás még olyan módosítás mellett is nehézkes marad, midőn a glikolsavnitrilnek glikolsavvá való hidrolízisét magnéziumsóval elősegítve, a redukáló hatást egyébként kikapcsoljuk. A cianid fölöslegének mikroméretben is pontos visszamérésére egyedül a bróm-cián-os cianidmeghatározási eljárás alkalmas. Az így kialakított jodometriás formaldehid-meghatározás több szempontból is előnyös.

Az alifás aldehidek közül a formaldehid a cianiddal még 0,001 n hígítású oldatokban is 1—2 perc alatt kvantitatíve addicionál. Ennek következtében a módszer még néhány oxovegyület jelenlétében is szelektív lesz a formaldehidre nézve. A cianidoldatot ismert fölöslegben mérjük az aldehidhez. A reakció befejeztével a cianid fölöslegét brómmal bróm-cián-ná alakítjuk. A bróm a glikolsavnitrillel nem reagál. Ugyanakkor valamennyi jelenlevő redukálóanyagot eloxidálva ez utóbbiak zavaró hatását teljesen kiküszöböli. A bróm fölöslegét a már ismert alapelv szerint fenol fölöslegének gyors elegyítésével „bróm-fenolként" kötjük meg. A formaldehiddel nem addicionálódott és bróm-cián-ná alakított cianid most már jodometriásan mérhető:

$$CN^- + Br_2 = BrCN + Br^-, \qquad (3)$$

$$BrCN + 2\,I^- = I_2 + Br^- + CN^-. \qquad (4)$$

Egyenértéksúly: m/2.

Az alábbiakban részletesen is leírt eljárás 5% acetaldehid, 50% aceton vagy etanol, illetőleg metanol, valamint még 1% glükóz jelenlétében is pontos eredményeket ad.

Becsiszolt dugós (100 ml-es) Erlenmeyer-lombikba a formaldehid mennyiségétől függően 0,1, illetve 0,01 n kálium-cianid-oldatból ismert mennyiséget mérünk be (10,00—20,00 ml). Ezután a formaldehid-tartalmú mintából annyit mérünk be, hogy a kálium-cianid-oldat

még kb. 80—100% fölöslegben maradjon. A mintából célszerű törzsoldatot készíteni, ugyanolyan bemérési technikával, mint azt a hipojoditos oxidációnál már leírtuk (283. old.). Az elegyet jól összerázzuk, majd 2—3 perc múlva az oldatot 20%-os foszforsavval megsavanyítjuk, s maradandó sárga színig cseppenként brómos vízzel elegyítjük. A bróm fölöslegének elvétele céljából hirtelen mozdulattal 3—5 ml 5%-os fenololdatot öntünk a lombikba, majd dugójával elzárva alaposan összerázzuk, sőt a dugót is néha meglazítjuk, hogy a csiszolat között se maradjon elreagálatlan bróm. A színtelen oldatba 0,3—0,5 g szilárd kálium-jodidot szórunk, s a kiváló jódot mintegy 20 perc elteltével (a bróm-cián—jodid reakció időreakció!) 0,1 n, illetőleg 0,01 n nátrium-tioszulfát mérőoldattal megmérjük (indikátor: keményítő). A meghatározáshoz használt 0,1 n, illetőleg 0,01 n kálium-cianid-oldat titerét párhuzamos kísérletben, a fentiekkel teljesen azonos módon ellenőrizzük.

1,00 ml 0,1 n nátrium-tioszulfát-oldat 1,502 mg formaldehidet ($CH_2O$) mér.

## HEXAMETILÉN-TETRAMIN MEGHATÁROZÁSA FORMALDEHIDEN KERESZTÜL

A formaldehid-kondenzátumok között egyik közismert gyógyszer a hexametilén-tetramin. Savas közegben könnyen hidrolitikus bomlást szenved, ami formaldehid és ammóniumion képződéséhez vezet:

$$C_6H_{12}N_4 + 6\,H_2O + 4\,H^+ = 6\,H_2CO + 4\,NH_4^+. \qquad (5)$$

E reakciót egyébként a vegyület azonosítására, sőt mennyiségi meghatározására általánosan használják. A mennyiségi meghatározások általában a vegyület hidrolízistermékeinek, az ammóniának, illetőleg a formaldehidnek a mérésén alapszanak. Az alapanyagot vagy a csak hexametilén-tetramint tartalmazó készítményeket a legegyszerűbben a savas hidrolízis alapján, az ismert fölöslegben vett sav fölöslegének visszamérése útján ellenőrizhetjük. Ilyen gyógyszervizsgálati feladatok azonban — az alapanyagtól eltekintve — aránylag ritkák, mivel már a tablettáknál is számolnunk kell a hatóanyag mellett levő kísérőanyagok zavaró hatásával. Az összetett gyógyszerkészítményeket ezzel az egyszerű eljárással tehát nem lehet ellenőrizni.

A tapasztalatok szerint, gyógyszeres keverékek, gyógyszerkülönlegességek vizsgálatához általános eljárásként csupán a hexametilén-tetraminból megfelelő módon szabaddá tett formaldehid mérését használhatjuk. A hexametilén-tetraminnak a fentebb leírt hidrolízisen alapuló bomlása kvantitatíve megy végbe. A savas oldatból a formaldehid desztillációval elkülöníthető, vagy akár desztilláció nélkül magában a savas oldatban is meghatározható. A formaldehid mennyiségi mérésére azonban csakis olyan eljárást használhatunk, mely független a készítményben jelenlevő egyéb anyagoktól. A kísérőanyagok néha még abban az esetben is zavarhatnak, ha a formaldehidet desztillációs elválasztás után kívánjuk meg-

határozni. A gyógyszeres keverékekben majdnem mindig előforduló cukrokból ugyanis — kénsavas közegben forralva — vízgőzzel illékony, erősen redukáló tulajdonságú bomlástermékek képződnek. A formaldehidet pedig a vízben való jó oldódása miatt csak úgy lehet kénsavas oldatból kvantitatíve ledesztillálni, ha az oldatot a kénsavgőzök megjelenéséig tartjuk forrásban. Az is lényeges a formaldehid mérésére kiválasztott eljárás esetében, hogy mikromennyiségek mérésére is alkalmas legyen. A mikromeghatározásnak — mint az a részletes leírásból is látható — igen előnyös tulajdonsága, hogy a formaldehidet a savas oldatban előzetes desztillációs elválasztás nélkül is meghatározhatjuk.

A hexametilén-tetraminból izolált formaldehidet — különböző redukáló tulajdonságú anyagok mellett is — a már ismertetett aldehid—cianid addíción alapuló, bróm-ciános cianidmérési eljárással lehet mind makro-, mind pedig mikroméretben jól meghatározni. A gyógyszeres keverékek összetételétől függően a meghatározásokhoz vagy a desztillációs elválasztással egybekötött módszert, vagy a desztilláció nélküli mikroeljárást használjuk. Amennyiben 0,1 n töménységű mérőoldatokkal dolgozunk, vagy a keverék olyan hatóanyagokat is tartalmaz, melyek a formaldehidnek előbb említett mérését is zavarják (pl. piperazin, szalicilsav, fenil-cinchoninsav), úgy feltétlenül desztillációs elválasztás szükséges. A mikromódszer csakis az említett kísérőanyagok távollétében használható.

*A desztillációs eljáráshoz* a 2. ábrán (50. old.) látható desztilláló készüléket használjuk. A vizsgálandó mintából legjobb vizes törzsoldatot készíteni (kb. 0,4%-os hexametilén-tetraminra). Amennyiben a törzsoldat a kísérőanyagok miatt zavaros lenne, úgy legcélszerűbb kis redős papiroszűrőn megszűrni. A tiszta oldat 10,00 ml-es részletét a desztilláló készülék 100 ml-es lombikjába mérjük, 20 ml vizet és 10 ml 50%-os kénsavat elegyítünk hozzá. A készülék csiszolatait tömény kénsavval kenjük meg, s a készüléket összeállítjuk. Szedőként 100 ml-es mérőlombikot használunk, melybe 5—10 ml vizet öntünk, s úgy helyezzük el, hogy a készülék hűtőcsöve a vízbe érjen. Amennyiben a vizsgálandó gyógyszerkészítmény sok cukrot vagy habzást okozó más anyagot tartalmazna, úgy tágasabb (250 ml) desztilláló lombikot veszünk, vagy célszerűbb a desztilláció nélküli mikroeljárást választani.

A formaldehid ledesztillálását óvatos melegítéssel kezdjük, s a kénsavgőzök megjelenéséig folytatjuk. A lehűlt kénsavas oldathoz 20—25 ml vizet csurgatunk a csapos tölcséren át, s ezt is ledesztilláljuk a kénsavgőzök megjelenéséig. A desztillációt újabb 20—25 ml vízzel harmadszor is megismételjük. A hűtő csövét pár csepp vízzel leöblítjük, a desztillátumot metilvörös indikátor mellett nátronlúggal éppen meglúgosítjuk, s vízzel 100 ml-re egészítjük ki.

A desztillátum formaldehidtartalmának meghatározásához — a várható formaldehidtartalomnak megfelelően — annak pontosan ismert térfogatú részletét becsiszolt dugós Erlenmeyer-lombikban ismert fölöslegű 0,1 n kálium-cianid-oldattal reagáltatjuk, s kb. 20 perc múltán a cianid fölöslegét jodometriásan visszamérjük. A cianid mérőoldat titerét párhuzamos kísérletben állapítjuk meg. E jodometriás

formaldehidmeghatározás során tehát pontosan a már ismertetettek szerint járunk el (lásd 284. old.). Az egyenértéksúly: m/12.

1,00 ml 0,1 n nátrium-tioszulfát mérőoldat 1,1677 mg hexametilén-tetramint, $C_6H_{12}N_4$-et mér.

A szalicilsavat is tartalmazó készítményekből csak kétszeres desztillálással sikerül a formaldehidet izolálni. A desztillátumot ilyen esetekben fenolftalein mellett gondosan lesemlegesítjük, s ezt az oldatot újabb desztillációnak vetjük alá, s a második desztillátumból határozzuk meg a formaldehidet.

*Mikroeljárás desztilláció nélkül:* A vizsgálandó anyag mintegy 0,01 g hexametilén-tetraminnak megfelelő mennyiségét 100 ml-es mérőlombikban oldjuk. (A szilárd készítményeket előzetesen gondosan elporítjuk. A szükség esetén redős papírszűrőn megszűrt oldat 10,0 ml-es részletét 200 ml-es becsiszolt dugós Erlenmeyer-lombikban 2 csepp 50%-os kénsavval megsavanyítjuk, s forrásban levő vízfürdőbe merítjük, majd felmelegedés után dugójával elzárva 15—20 percig a vízfürdőben tartjuk. Ezután a lombik dugóját gyengén meglazítva, az elegyet lehűtjük, s 1 csepp metilvörös indikátor mellett n nátrium-hidroxid-oldattal éppen meglúgosítjuk. Most 5,00 ml 0,02 n kálium-cianid-oldattal reagáltatjuk az elegyet, s 5—10 perc várakozás után a kálium-cianid fölöslegét szintén jodometriásan mérjük vissza. A foszforsavas savanyítás előtt az oldatot mintegy 25—30 ml vízzel meghígítjuk, s a továbbiakban a már ismertettek szerint járunk el (lásd formaldehid-meghatározás, 284. old.).

E mikromódszer cukor, kólsavas nátrium, benzoesavas nátrium, fenil-szalicilát, benzil-szukcinát jelenlétében is használható.

### AZ ANHIDROMETILÉN-CITROMSAVAS HEXAMETILÉN-TETRAMIN MEGHATÁROZÁSA FORMALDEHIDEN KERESZTÜL

Az anhidrometilén-citromsavas hexametilén-tetramin meghatározását inkább csak analitikai érdekességként említjük meg. (A hexacitramin készítmény a Ph. Hg. V.-ben volt hivatalos.) E vegyület kénsavas hidrolízise során nemcsak a hexametilén-tetraminból képződik formaldehid, hanem az anhidrometilén-citromsavból is 1 mól formaldehid hasad le. Utóbbi bomlás azonban függ a rendszer gőzterének formaldehid parciális nyomásától, és csakis a desztillációs elválasztás során indul meg. A mikromeghatározásnál, minthogy ott a képződött formaldehid a rendszerben marad, az anhidrometilén-citromsav bomlása meg sem indul. Ennek megfelelően a hexacitramint tartalmazó készítmények tartalmi meghatározásánál a desztillációs eljárás esetében m/14 egyenértékkel kell számolnunk a képződött 7 mól formaldehid miatt. A mikromeghatározásnál ez esetben is csak 6 mól formaldehid képződik, s így az egyenértéksúly m/12 lesz.

## ALDEHIDMEGHATÁROZÁS ALDEHID—DISZULFIT ADDÍCIÓS REAKCIÓ ALAPJÁN

Az aldehideknek alkáli-hidrogén-szulfitos addíciós reakcióján alapszik az aldehidek mennyiségi meghatározásának egyik jól ismert módszere. E meghatárzás — miként ezt már e fejezet bevezető részében is megjegyez-

tük — az egyszerűbb aktív aldehidek általános eljárása, tehát az egyes aldehidek szelektálására nem alkalmas. A diszulfitos meghatározásnak az irodalomban található különböző változatai többnyire a diszulfit fölöslegének jodometriás visszamérésén alapszanak. Kritikailag vizsgálva a módszert, a meghatározásnál jelentkező hibák lényegében két okra vezethetők vissza. Az egyik a képződött aldehid-diszulfit stabilitásával függ össze, a másik a szulfit igen könnyű oxidálódásával.

Az aldehid-diszulfit képződése kismértékben időreakció, és miként az a folyamatot feltüntető egyenletből is kitűnik, egyensúlyra vezet:

$$R—CHO + HSO_3^- \rightleftarrows R—CH(OH)SO_3^-. \qquad (6)$$

Ezért a meghatározáshoz az aldehidet elegendő fölöslegben vett diszulfittal kell reagáltatni, és a reagensek elegyítése után egy ideig várni kell, míg a reakció végbemegy. A képződött aldehid-diszulfit stabilitása erősen függ az oldat $p_H$-jától is. Mind lúgos közegben, mind pedig erősen savas közegben könnyen bomlik. A legstabilisabb. $p_H = 2-5$ közötti hidrogénionkoncentrációjú oldatban. Az aldehid-diszulfit fent i bomlása analitikai szempontból az egyik legkényesebb kérdés, hiszen a szulfit fölöslegének visszamérésénél könnyen elősegíthetjük a már képződött aldehid-diszulfit bomlását is.

Az addíciós reakcióhoz szükséges várakozási idő alatt a hidrogénszulfit igen könnyen oxidálódhat az oldatokban oldott, valamint a levegő oxigénjétől.

Többnyire a szulfit visszatitrálásának végpontja is bizonytalan. Ismételt elszíntelenedés jelentkezik, ha a szulfit fölöslegét közvetlenül jódoldattal titráljuk.

Az előzőkben említett hibalehetőségek mellett a módszer felhasználhatóságát még az a tény is csökkenti, hogy az aldehid mennyiségét tulajdonképpen a diszulfit fölöslegének visszamérésével állapítjuk meg, tehát oxidáló vagy redukáló tulajdonságú anyagok jelenlétében nem használhatjuk.

Mind az említett zavaró jelenségeket, mind az oxidálóanyagok hatását kiküszöbölhetjük, ha a diszulfitos addíciót a cianidos addícióval kombináljuk. Ezután már ezt az eljárást is több feladathoz előnyösen használhatjuk. Az aldehid-diszulfitek, miként ezt már az oxi-metán-szulfonsavak analízisénél is leírtuk, gyengén lúgos közegben cianiddal kvantitatíve aldehid--cián-hidrogénné alakíthatók, s így az aldehiddel egyenértékben felszabaduló diszulfit mennyiségét közvetlenül megmérhetjük. A módszer részletes ismertetésében leírtak — így pl. a levegő oxigénjének zavaró hatását kiküszöbölő pentán védőréteg — alkalmazása is a diszulfitos meghatározásnak egy megbízható változatát jelentik az oxovegyületek méréséhez.

Az egyenértéksúly a módszer esetében is a kérdéses aldehid molekulasúlyának a fele; vagyis formaldehidnél 15,015, acetaldehidnél 22,025.

Az aldehidek illékonyságára való tekintettel e módszer esetében is a legcélszerűbb a mintából kb. 0,1 n törzsoldatot készíteni a hipo-

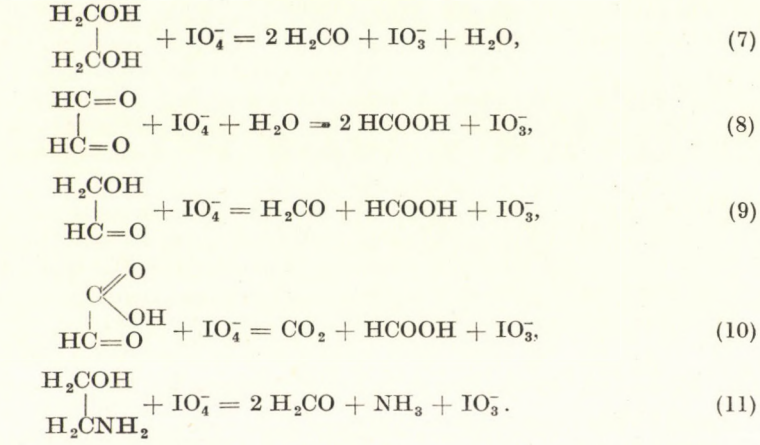
joditos oxidációnál leírtak szerint (283. old.). A törzsoldat 10,00 ml-es részletét 100 ml-es becsiszolt dugós Erlenmeyer-lombikba mérjük, és 3 ml 5%-os nátrium-szulfit-oldattal elegyítjük. Az oldatot egy csepp metilvörös indikátor jelenlétében 10%-os ecetsavval semlegesítjük, majd még további 1 ml ecetsavval megsavanyítjuk, s az oldatra 5 ml pentánt rétegezünk. Formaldehid esetében 10 perc, acetaldehid esetében 20 perc várakozás után további 2 ml 10%-os ecetsavval savanyítunk, majd 10 csepp keményítőoldat jelenlétében a szulfitfölösleg zömét 5%-os jódoldattal elvesszük, végül pedig 0,1 n jódoldattal kezdődő kék színig titrálunk, az oldatot jól összerázzuk, s szükség esetén ismét kék színre állítjuk az oldatot. A szulfit fölöslegét így kvantitatíve eloxidálva, a pentánréteg szétterülése után 3 ml 20%-os nátrium-hidroxid-oldatot és 2 ml 20%-os kálium-cianid-oldatot öntünk a lombikba. Mintegy 3 percnyi várakozás után 20%-os sósavval az oldatot semlegesítjük, és még további 1 ml 20%-os sósavval elegyítjük. A savas oldatban ezután a cianidos reakció hatására szabaddá vált és az aldehid mennyiségével ekvivalens szulfitot lassú kevergetés közben 0,1 n jódoldattal megtitráljuk. A kék színeződés megjelenésekor az oldatot a bedugott lombikban jól összerázzuk, a titrálást befejezzük. A módszer pontossága: $\pm$ 0,2%.

Az aldehid-diszulfit megbontására a hidroxil-ammónium-klorid hatására bekövetkező aldoximkondenzáció is alkalmas. A tapasztalat szerint formaldehid esetében a cianidos megbontás a gyorsabb s így a célravezetőbb. Viszont példaként említhető a glioxál esete, melynél a glioxál-diszulfit csak igen nagy cianidfölösleggel bontható meg. Emiatt a savas közegben már tekintélyes mértékben fejlődne hidrogén-cianid, ami a módszer alkalmazását már veszélyessé tenné. Ez esetben a hidroxil-ammónium-kloriddal kell az aldehid-diszulfitot megbontani. Az aldehidek aldoximkondenzációs reakcióján alapuló analitikai eljárásokkal egyébként még külön fejezetben is foglalkozunk.

## A SZULFIT—CIANID-ADDÍCIÓN ALAPULÓ ALDEHID-MEGHATÁROZÁS GYÓGYSZERANALITIKAI FELHASZNÁLÁSA

E fejezet bevezető részében utaltunk arra, hogy számos alifás vegyületből, így az α-glikolokból, továbbá a vicinális szénatomon hidroxil-, karbonil-, egyes esetekben karboxil-, valamint aminocsoportot bármilyen kombinációban tartalmazó vegyületekből perjodátos oxidáció (Malapradereakció) hatására a legtöbb esetben keletkezik aldehid is. Az aldehidképződéssel egyben láncszakadás is bekövetkezik, éspedig mindig az előbb említett funkciós csoportokat tartalmazó vicinális szénatomok között. A perjodátos oxidáció hatására a vicinális szénatomokon levő funkciós csoportoktól függően az aldehiden kívül karbonsav (többnyire hangyasav), sőt szén-dioxid is képződhet. Aminocsoport esetében a reakciótermékek közt természetesen az ammónia is megjelenik. E perjodátos oxidációk

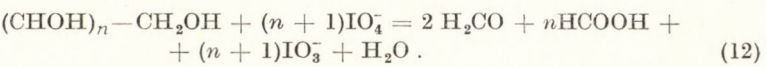
néhány jellemző példáját — a részletfolyamatok mellőzésével — az alábbi egyenletek szemléltetik:



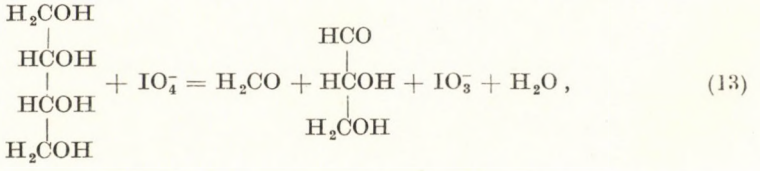
Vagyis a primer alkoholcsoport aldehiddé [(7), (9), (11) egyenletek], a szekunder alkoholcsoport [(12) egyenlet], valamint az aldehidcsoport [(8), (9) egyenlet] karbonsavvá (hangyasav), a karboxilcsoport pedig szén-dioxiddá oxidálódik [(10) egyenlet]. Az α-amino-alkoholok esetében a reakció egyik primer terméke az aldehid-ammóniák, mely aldehidre és ammóniára hidrolizál [(11) egyenlet]. A fenti egyenletekhez kiegészítésként még megjegyezzük, hogy az α-aminosavak, továbbá a glikolsav és az oxálsav nem oxidálódnak a perjodáttól.

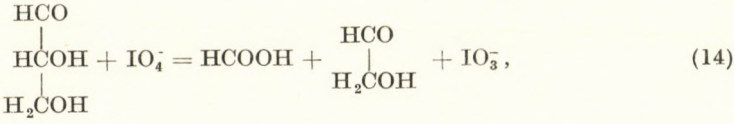
Gyógyszeranalitikai szempontból főleg a polialkoholok (glicerin, mannit, szorbit), továbbá az aldózok, ketózok, ezek oxidációs termékei, egyes oxi-karbonsavak — mint a borkősav —, valamint az aminosavak perjodátos oxidációja érdekes. Ezek a több szénatomos, vicinálisan perjodátaktív szubsztituensekkel rendelkező vegyületek is bizonyos fokig hasonló elv alapján oxidálódnak.

*A polialkoholok* perjodátos oxidációja az alábbi általános egyenlettel jellemezhető:

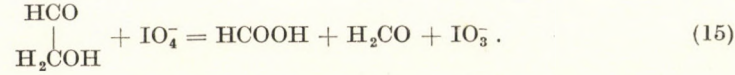


E reakció több lépésben játszódik le. A polialkohol a perjodátaktív csoportokkal szubsztituált vicinális szénatomoknál mindig bekövetkező láncszakadással felaprózódik, s így végül is a terminális primer alkoholcsoport formaldehiddé, a közti szénatomokon levő szekunder alkohol pedig hangyasavvá oxidálódik, miként ezt pl. a tetrit oxidációja is mutatja:





(14)



(15)

*A cukrok* közül az alacsony szénatomszámú aldózok a polialkoholokhoz hasonlóan reagálnak perjodáttal. A hexózok oxidációja viszont a ciklofélacetálos kötés miatt már lelassul. Az oxidációs folyamat lejátszódását már a kísérleti körülmények is erősen befolyásolják. Még jobban függ a kísérleti körülményektől a ketózok oxidációjának egész lefutása, s ezzel együtt a reakciótermékek összetétele és aránya. A cukrok perjodátos oxidációjának részleteit az egyes cukorféleségek analitikai meghatározásánál tárgyaljuk.

Az *aldonsavak* és a *cukor-dikarbonsavak* perjodátos oxidációja hasonlóan a polialkoholokhoz, egyértelműen jellemezhető folyamat szerint megy végbe:

$$CH_2OH-(CHOH)_n-COOH + (n+1)IO_4^- = H_2CO + CO_2 + nHCOOH + (n+1)IO_3^- + H_2O, \quad (16)$$

$$HOOC-(CHOH)_n-COOH + (n+1)IO_4^- = 2\,CO_2 + nHCOOH + (n+1)IO_3^- + H_2O. \quad (17)$$

*Az aminocsoporttal vicinális hidroxi-karbonsavak* szintén perjodátaktívak, de a reakció lefutása és a reakciótermékek összetétele szintén sokban függ a kísérleti körülményektől. Az egyszerűbb felépítésű *alkil-aminok* — mint az etilén-diamin (etanol-amin) — viszont elég gyorsan és egyértelműen oxidálódnak a perjodáttól.

A perjodátos oxidáció alapján felépülő analitikai eljárások két irányt követnek. Az egyik lehetőség a perjodát fölöslegének visszamérése alapján következtetni az α-glikolok mennyiségére. Szelektívebb és jellemzőbb eredményekhez vezet a perjodátos oxidáció reakciótermékeinek, így a legtöbb reakcióban képződő aldehidnek a meghatározása. Emellett megfelelő jó módszerekkel az ammóniát, szén-dioxidot, hangyasavat is jól mérhetjük egyes reakciók termékei között. Az alábbiakban ismertetésre kerülő eljárások legnagyobbrészt a perjodátos oxidációt követő aldehidmeghatározáson, éspedig az aldehidnek a már ismertetett szulfit—cianid addíciós reakcióján épülnek fel.

## POLIALKOHOLOK (GLICERIN, MANNIT, VALAMINT SZORBIT) MEGHATÁROZÁSA

A polialkoholok közül főként a glicerin, valamint a mannit és a szorbit meghatározása jelentős a gyógyszerellenőrzés számára. E vegyületek perjodátos oxidációja a (12) egyenlettel felírt általános egyenlet értelmében játszódik le (290. old.). Az egyenletből az is kitűnik, hogy minden polialko-

holból a két terminális primer alkoholcsoport miatt mindig két mól formaldehid képződik, s csupán a képződő hangyasav mólszáma változik a közbülső szekunder alkoholcsoportok száma szerint. A reakcióban részt vevő perjodát mólszáma mindig eggyel több a szekunder alkoholcsoportok számánál. A (12) egyenlet értelmében tehát mind a glicerin, mind pedig a mannit és a szorbit oxidációjakor 2 mól formaldehid képződik a terminális primer alkoholcsoportokból. A szekunder alkoholcsoportokból képződött hangyasavmólok száma glicerin esetében 1, mannit, illetve szorbit esetében 4. A perjódsavból a glicerin oxidációjához 2 mól, a mannit, illetve szorbit oxidációjához 5—5 mól szükséges.

A kvantitatív meghatározáshoz a Malaprade-reakció alapján több út is kínálkozik. Egyik megoldás az *oxidációhoz elhasznált perjodát mennyiségének megállapítása*, az ismert fölöslegben vett perjodát fölöslegének visszamérésével (Müller—Wegelin-módszer, lásd [9]).

A perjodát fölöslegét általában hidrogén-karbonátos oldatban ($p_H = 8-9$) ismert fölöslegű nátrium-arzenit mérőoldat jelenlétében jodiddal redukáljuk. Ilyen körülmények között ugyanis csak a megmaradt perjodátot redukálja a jodid, s a perjodát redukciójakor képződött jodátionnal nem lép reakcióba. (Rendszerint úgy járunk el, hogy a Malaprade-reakció befejeztével a hidrogén-karbonáttal tompított oldathoz a várható perjodát mennyiségének megfelelően a nátrium-arzenit-oldatot ismert fölöslegben elegyítjük, és kálium-jodidot is oldunk az elegyben, majd az arzenit fölöslegét közvetlenül titráljuk jódoldattal. A Malaprade-reakcióban elfogyott perjodát mennyiségét úgy állapítjuk meg, hogy párhuzamosan üres kísérletet is végzünk a perjodát és arzenit mérőoldatokkal, valamint kálium-jodiddal. Az üres kísérletben elfogyott 0,1 n jódoldat ml-einek számát kivonjuk a meghatározásnál elfogyott jódoldat ml-számából, s ez egyben megadja a polialkoholra fogyott 0,1 n perjódsav mérőoldat ml-einek számát. (A módszer részleteit illetően a VI. Magyar Gyógyszerkönyv Sorbitolum cikkelyében leírtakra utalunk. Ph. Hg. VI. 919. old.)

*A képződött hangyasav mennyiségét* az adott reakciótermékek mellett acidimetriásan szokták mérni. Ilyen esetben természetesen a perjodátos oxidáció előtt a vizsgálati mintát — az abban esetleg jelenlevő egyéb savak erősségétől függően — megfelelő indikátor mellett semlegesíteni kell. Az oxidációhoz nátrium-metaperjodát ($NaIO_4$) mérőoldatot használunk. A redoxifolyamat körülbelül egy óra alatt játszódik le, majd ezután még a perjodát fölöslegét is le kell redukálnunk, mert a metaperjódsav hidrolízise során termelődő paraperjódsav ($H_5IO_6$) három savi hidrogénjének különböző a disszociációs állandója, s emiatt a titrálás végpontja bizonytalan lenne. A nátrium-metaperjodát fölöslegét etilén-glikollal redukálhatjuk. E reakció — mint ismeretes — 2 mól formaldehid, valamint jodátion képződése közben játszódik le:

$$CH_2OH—CH_2OH + IO_4^- = 2\,CH_2O + IO_3^- + H_2O\,. \qquad (18)$$

A perjodát etilén-glikolos redukciójához mintegy 30 perc szükséges, s ezután a Malaprade-reakcióban termelődött hangyasavat már köz-

vetlenül megtitrálhatjuk. Párhuzamosan célszerű üres kísérletet is végezni.

*A perjodátos oxidáció során képződött formaldehid meghatározására* a reakció egyéb termékei miatt a már ismertetett szulfit—cianid-addíción alapuló eljárás lesz célravezető.

A vizsgálatra kerülő készítményekből legcélszerűbb törzsoldatot készíteni. Glicerinből kb. 1,2—1,4 g-ot, mannitból szorbitból kb. 2,3—2,5 g-ot mérünk be analitikai pontossággal, s 500 ml-es mérőlombikba öblítve, jelig töltjük. E törzsoldat 10,00—10,00 ml-es részleteit használjuk fel egy-egy meghatározáshoz. A 100 ml-es becsiszolt dugós Erlenmeyer-lombikba bemért törzsoldat-részletet glicerin esetében 3 ml, mannit, szorbit esetében 5 ml 0,3 m perjódsavoldattal elegyítjük, s jól összerázzuk. A perjódsav fölöslegét 10 perc elteltével 1,5 m nátrium-szulfittal vesszük el (addig csepegtetjük osztott pipettából, míg a kiválott jód színe is eltűnik), s még további 0,5 ml-t fölöslegben is hozzáelegyítünk. Ez majd a formaldehid-diszulfit kvantitatív képződéséhez szükséges. Most egy csepp metilvörös indikátort használva jelzőként, az oldatot semlegesítjük, majd 1 ml 10%-os ecetsavval megsavanyítjuk. (Az esetleg felmelegedett oldatot lehűtjük.) Célszerű a lombik dugóját időnként meglazítani, majd a dugójával elzárt edényt ismételten összerázni, hogy a perjódsav redukciója teljes legyen. A lehűtött oldatra 5 ml pentánt rétegezünk, s harminc perc várakozás után — mely idő a formaldehid-diszulfit képződéséhez elegendő — a szulfit fölöslegét 10 csepp keményítő jelenlétében 5%-os jódoldattal oxidáljuk. A végpont felé az oldatot többször összerázzuk, s a végpontot már 0,1 n jódoldattal állítjuk be. (Túltitrálás esetén újabb 1—2 csepp szulfitoldat hozzáadása után állítjuk be a végpontot.) Ezután az aldehid-biszulfit megbontása végett 3 ml 20%-os nátrium-hidroxid-oldatot öntünk az elegyhez, és kb. 0,2—0,3 g szilárd kálium-cianidot szórunk bele. Az elegyet óvatosan megkeverjük anélkül, hogy a pentánréteg megszakadna. A lúgos, cianidos oldatot 3—4 perc várakozás után cseppenként adagolt 20%-os sósavval semlegesítjük, s még további 1 ml-rel megsavanyítjuk. Az így szabaddá vált és a formaldehid mennyiségével ekvivalens kénessav mennyiségét 0,1 n jódoldattal kezdődő kék színig titráljuk.

Az egyenértéksúly mindhárom vegyületnél = m/4, vagyis 1,00 ml 0,1 n jódoldat 2,302 mg glicerint, 4,554 mg mannitot, illetőleg szorbitot jelez.

## A BORKŐSAV MEGHATÁROZÁSA CITROMSAV MELLETT

A borkősav és citromsav acidimetriás mennyiségi mérése a gyógyszerellenőrzés szempontjából csak akkor tekinthető kielégítő módszernek, ha a mennyiségi meghatározásukat a szokásos azonossági és tisztasági vizsgálatokkal kapcsoljuk egybe. A két vegyület egymás melletti meghatározásához tehát szelektív reakciók szükségesek. A borkősav és a citromsav a perjodátos oxidációval szemben eltérő módon viselkednek.

A borkősav a perjodáttól viszonylag elég nagy sebességgel először két

mól glioxilsavvá oxidálódik, majd a képződött glioxilsav teljes mennyisége meglehetősen kis sebességgel, szobahőmérsékleten kb. 36—48 óra alatt szintén továbboxidálódik hangyasavvá:

$$HOOC-CHOH-CHOH-COOH + IO_4^- = 2\ HOOC-CHO + IO_3^- + H_2O, \quad (19)$$

$$HOOC-CHO + IO_4^- = HCOOH + CO_2 + IO_3^-. \quad (20)$$

A citromsav az adott körülmények között kis sebességgel ugyan, de szintén redukálja a perjodátot. Ennélfogva a borkősavat citromsav mellett a perjodátfogyás alapján nem lehet meghatározni. A perjodátos oxidáció azonban mégis alkalmas a borkősav szelektív mérésére, ha annak oxidációját mindössze glioxilsavig engedjük lejátszódni. Aldehidcsoportja révén, a glioxilsav — mint aldehid-karbonsav — éppen a szulfit—cianid addíción alapuló jodometriás titrálással határozható meg. A citromsav perjodátos oxidációja során nem képződik aldehid, így a vázolt elven felépülő analitikai módszer a borkősavnak citromsav melletti szelektív mérését is biztosítja.

A borkősav glioxilsavig történő oxidációjának alapfeltétele azonban, hogy az első oxidációs folyamat sebessége nagy legyen, és a glioxilsav továbboxidálódása ne induljon meg. E két reakció sebessége — amint ezt kísérletileg is igazolni lehetett — egyrészt a közeg $p_H$-jától függ. A hidrogénion-koncentráció növekedésével a glioxilsav oxidációja lelassul. Ennek ellenére kizárólag a savkoncentráció növelésével nem lehet elérni, hogy a borkősav oxidációja adott időn belül kvantitatív legyen, de ugyanakkor a glioxilsav oxidációja még ne induljon meg. E nehéz feltételeknek csak úgy lehet eleget tenni, hogy egyrészt foszforsavval a savkoncentrációt is növeljük, másrészt vizes oldat helyett 30—50% etanoltartalmú vizes oldatban dolgozunk. Az ismertetésre kerülő körülmények között a borkősav oxidációja már 20 perc múltán is kvantitatív, s 40 perc után sem indul meg mérhető sebességgel a glioxilsav továbboxidálódása. (Az analízisek adatai alapján 7—40 mg borkősav még 1 g citromsav jelenlétében is meghatározható. A számított értékektől való eltérés 18—38 mg borkősav és 1 g citromsav esetében 1% alatt van, és 7 mg borkősavnak 1 g citromsavban való mérésekor sem emelkedik 1,5% fölé.)

A készítményből célszerű törzsoldatot készíteni (1,8—2,0 g borkősav 500,00 ml-re). A meghatározáshoz a törzsoldat 10,00 ml-es részletét mérjük 100 ml-es becsiszolt dugós Erlenmeyer-lombikba. Az oldatot 2 ml 20%-os foszforsavval megsavanyítjuk, és 10 ml 96%-os etanollal, valamint 5 ml 0,1 m perjódsavoldattal elegyítjük. A reakcióelegyet 30 percig állni hagyjuk, majd 10 ml-es osztott pipettából addig adagolunk hozzá 1,5 m-os nátrium-szulfit-oldatot — a perjodát fölöslegének elvétele céljából —, míg a kiváló jód színe eltűnik, s még további 0,5 ml-t, hogy aldehid-diszulfit is képződhessék. A továbbiakban pontosan úgy járunk el, mint a polialkoholok esetében (293. old.).

A borkősav egyenértéksúlya — minthogy 2 mól glioxilsav képződik — (m/4).

1,00 ml 0,1 n jódoldat 3,752 mg borkősavat jelez.

## A GLICERINALDEHID MEGHATÁROZÁSA

Analítikai érdekességként említjük meg a glicerinaldehid meghatározását. A szulfit—cianid-addíción felépülő aldehidmeghatározás érdekes variálására nyílik ez esetben lehetőség. A vegyület terminális karbonilcsoportja révén az aldehid-diszulfitos addíciós reakció lejátszódik ugyan, de viszonylag lassan; 0,1 n méretben kb. 60 perc szükséges, míg a formaldehidhez és acetaldehidhez kb. 10—20 percnyi reakcióidő elegendő.

A glicerinaldehid ezenkívül perjodátaktív is, amint ez a (21) egyenletből is látható:

$$CH_2OH—CHOH—CHO + 2\ IO_4^- = CH_2O + 2\ HCOOH + 2\ IO_3^-. \qquad (21)$$

A perjodátos oxidáció során képződő formaldehid alapján tehát — a már ismert módszerrel — szintén meghatározható a vegyület.

Az analízisek tapasztalatai szerint a készítményt a perjodátos oxidációt követő szulfit—cianidos jodometriás formaldehidmérés alapján lehet pontosabban meghatározni. A kétféle meghatározás pontos részleteit illetően az eredeti közleményre utalunk [13].

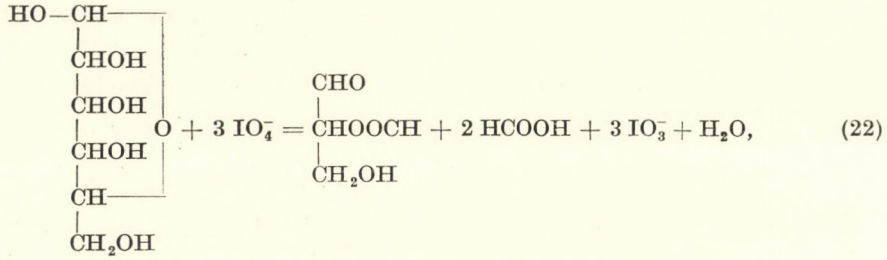
## SZÉNHIDRÁTOK MEGHATÁROZÁSA

A szénhidrátok gyógyszervizsgálati jelentőségét nem csupán az egyes gyógyszerkönyvekben hivatalos cukorféleségek (glükóz, laktóz, szacharóz stb.) adják meg, hanem egyes gyógyszerek (aszkorbinsav, szorbit) szintéziséhez nélkülözhetetlen szénhidrátok is. Ezek mellett fontos feladatot jelent a különböző glükozidok behatóbb vizsgálata is — akár drogokban, akár már izolált állapotban vannak. Az aldózok és ketózok régebben ismert és lényegében a Fehling-reakción alapuló Schoorl-féle meghatározása azonban csak egyféle szénhidrátot tartalmazó készítmények ellenőrzésére alkalmas. A Willstätter—Schudel-féle hipojoditos oxidáción alapuló cukormeghatározás már annyival szelektívebb, hogy nem nagy mennyiségű ketóz mellett csakis az aldózok oxidálódnak aldonsavakká, s így a ketózok nem zavarják a mérést. Éppen az említett okok miatt az előzetes perjodátos oxidáció során képződött reakciótermékek (főként aldehidek) analízisén felépülő módszerek jó szolgálatot tehetnek a gyógyszervizsgálatban. Az alábbiakban néhány mono-, di- és poliszacharid meghatározásának lehetőségeit ismertetjük.

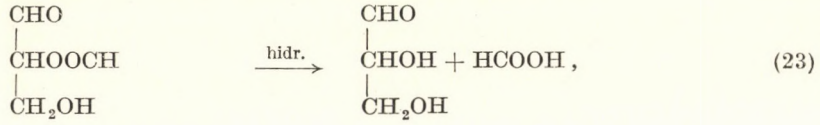
### *A glükóz meghatározása*

Az aldohexózok perjódsavas oxidációja a molekula ciklofélacetálos szerkezete miatt viszonylag lassú reakció. Aránylag még a glükóz reagál savas közegben a leggyorsabban. A reakció oxidációs végtermékei egyébként a terminális primer alkoholcsoport miatt az aldózok esetében mindig 1 mól formaldehid, 5 mól hangyasav mellett. Ez a folyamat azonban több lépésben megy végbe, és kb. egy óra alatt fut le kvantitatíve [(22), (23), (24) egyenletek]. Először glicerinaldehid-formilészter keletkezik [(22 egyenlet], s csak az észter hidrolízise [(23) egyenlet] során termelődő glicerinaldehid képződésének mértékében halad tovább a glicerinaldehid oxidációja formaldehiddé és hangyasavvá [(24) egyenlet]. A glükóz analitikai meg-

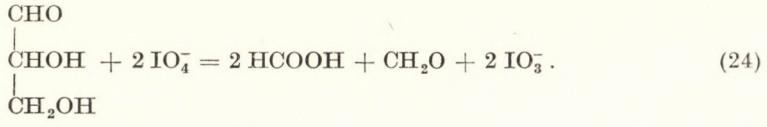
határozása tehát ez esetben is a képződött 1 mól formaldehid mérésén alapszik.



glükóz glicerinaldehid-formilészter



glicerinaldehid-formilészter glicerinaldehid



glicerinaldehid

A perjodátos oxidáció a $p_H$ óvatos emelésével gyorsítható, hiszen a $p_H$ emelkedése a közbülső termékként képződő glicerinaldehid-formilészter gyorsabb hidrolízisének kedvez. Természetesen csak a perjodátos oxidáció gyorsításához emeljük meg a $p_H$-t, a keletkezett aldehid meghatározásához már ismét savanyú közegből kell kiindulni. A glükózt tehát gyengén lúgos (hidrogén-karbonátos) közegben is oxidálhatjuk, s ilyenkor a fenti folyamatok összegeként felírható bruttó-reakció viszonylag rövid idő alatt játszódik le:

$$CH_2OH-(CHOH)_4-CHO + 5\,IO_4^- = CH_2O + 5\,HCOOH + 5\,IO_3^-. \qquad (25)$$

A (25) egyenlet értelmében a glükóz perjodátos oxidációjára így két lehetőség is nyílik. Oxidálhatunk savas közegben, ez lassúbb reakció. (E meghatározás részletei megegyeznek a polialkoholoknál a 293. oldalon leírtakkal, csupán a perjódsavból kell kétszeres mennyiséget használni, és a perjódsavval 1 óráig hagyjuk az elegyet állni.) A gyengén lúgos kémhatású oldatban lejátszódó gyorsabb perjodátos oxidáció esetében az alábbiak szerint járunk el:

A meghatározáshoz a vizsgálandó mintából pontos beméréssel glükózra nézve kb. 1%-os törzsoldatot készítünk. Egy-egy meghatározáshoz a törzsoldat 10,00 ml-es részletét 200 ml-es becsiszolt dugós

Erlenmeyer-lombikba mérjük, s 8—9 ml 0,3 m perjódsavoldattal elegyítjük. Az oldatot ezután — 1 csepp metilvörös indikátort használva jelzőként — telített (kb. 8%-os) nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal semlegesítjük, s még 5 ml nátrium-hidrogén-karbonát-oldatot fölöslegben is adunk hozzá. Mintegy 30 percnyi várakozás után az oldatot 2 ml 1,5 m nátrium-szulfit-oldattal elegyítjük. Rögtön 20%-os kénsavval óvatosan visszasavanyítjuk, majd a kiválott jód színének eltűnéséig további nátrium-szulfit-oldattal elegyítjük, s még 0,5—0,7 ml-t fölöslegben is hozzáadunk. Ezután az oldatot 20%-os nátrium-hidroxid-oldattal semlegesítjük, majd 10%-os ecetsavval visszasavanyítjuk, végül 1 ml-nyit fölöslegben is elegyítünk hozzá. A lehűtött oldatra 5 ml pentánt rétegezünk, és a továbbiakban a polialkoholok meghatározására leírtak szerint járunk el (293. old.).

Az oxidáció során képződött 1 mól formaldehid alapján a glükóz egyenértéksúlya: m/2, vagyis

1,00 ml 0,1 n jódoldat 9,008 mg vízmentes glükózt jelez.

*A fruktóz meghatározása*

Vizes oldatban a fruktóz nem reagál egyértelműen a perjódsavval. Mindkét folyamat [(26), (27) egyenletek] szinte párhuzamosan megy végbe:

$$CH_2OH-(CHOH)_3-CO-CH_2OH + 4\,IO_4^- = CH_2O + 3\,HCOOH + \\ + CH_2OH-COOH + 4\,IO_3^-, \qquad (26)$$

$$CH_2OH-(CHOH)_3-CO-CH_2OH + 4\,IO_4^- = 2\,CH_2O + 2\,HCOOH + \\ + CHO-COOH + 4\,IO_3^- + H_2O\,. \qquad (27)$$

A reakció kénsavas és ecetsavas közegben egyaránt elég gyorsan végbemegy, a keletkezett aldehid mennyisége mintegy 5—10%-os ingadozással ugyan, de mindig 2 mól felett van. A reakció egyértelműbb formát nyer, ha az oxidációt — hasonlóan a borkősavéhoz — 2%-os foszforsavas és 40—50%-os etanolos oldatban hajtjuk végre. A reakció így ugyan kisebb sebességgel megy végbe, de egységesen 2 mól aldehid képződik, éspedig 1 mól formaldehid és 1 mól oxi-metil-glioxál:

$$CH_2OH-(CHOH)_3-CO-CH_2OH + 3\,IO_4^- = CH_2OH-CO-CHO + \\ + 2\,HCOOH + CH_2O + 3\,IO_3^- + H_2O\,. \qquad (28)$$

A szulfit—cianid addícióra épülő aldehidmeghatározás ilyen módon már felhasználható a fruktóz mérésére is, mivel a képződött 2 mól aldehid alapján mérve az eredmények megfelelők.

A meghatározáshoz analitikai pontossággal kb. 0,4—0,5%-os törzsoldatot célszerű készíteni, s egy-egy méréshez annak 10,00 ml-es részleteit mérjük 200 ml-es becsiszolt dugós Erlenmeyer-lombikba. Az oldathoz 2 ml 20%-os foszforsavat, 10 ml 96%-os etanol-, valamint 5—6 ml 0,3 m perjódsavoldatot elegyítünk, és 30 percig állni hagyjuk. A továbbiakban már a polialkoholok esetében leírt módon járunk el

(293. old.). Az egyenértéksúly a mért két aldehidcsoport alapján: m/4, vagyis

1,00 ml 0,1 n jódoldat 4,504 mg fruktózt jelez.

A fruktóz meghatározását elsősorban olyan esetekben érdemes alkalmazni, midőn a fruktóz mellett más redukáló tulajdonságú anyagok is szerepelnek — feltéve, ha azokból a perjodátos reakció során nem képződik aldehid. A fruktóz gyors ellenőrzésére egyébként a Schoorl-féle módszert szokás használni, mely e célra szintén alkalmas.

*Di- és poliszacharidok meghatározása*

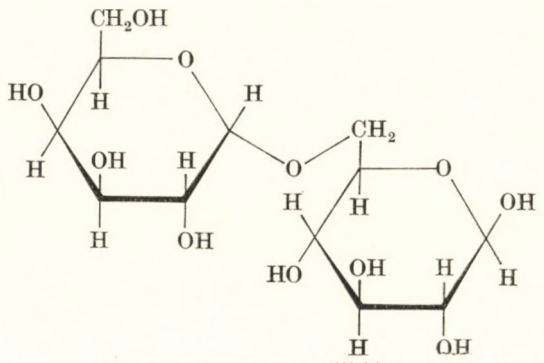
A diszacharidok és poliszacharidok analitikai meghatározását már nagyban megnehezíti e vegyületek csökkentebb redukálóképessége. A diszacharidok közül például sem a szacharóz, sem a trehalóz nem rendelkezik redukálócsoporttal. Ezeket tehát csakis hidrolízis (invertálás) után lehet mérni, például a Schoorl-féle módszerrel. A hidrolízis a legtöbbnél igen lassú folyamat, kivéve a szacharózt. A maltóz, cellobióz és a gentiobióz különböző glükozil-glükóz izomerek. A laktóz (galaktozil-glükóz) szerkezetileg a cellobiózhoz hasonlít. Galaktozil-glükóz a melibióz is. Utóbbiak ugyan redukáló diszacharidok, de a redukción alapuló szokásos módszerek éppen a felépítő hexózok azonossága miatt nem jellemzők.

A di- és poliszacharidoknál is — akárcsak a monoszacharidok egy-két esetében — már látható volt, hogy érdemes ezeknek a vegyületeknek perjodátos oxidációját analitikai célokra használni. A különböző di- és triszacharidoknál ugyanis már a csekély szerkezeti különbség is elegendő ahhoz, hogy a perjodátos reakció más-más lépésekben és ennek következtében különböző közbülső termékek képződése közben játszódjon le. A perjodátos oxidációk lefutása, a reakciók során képződő termékek összetétele és mólaránya azonban — hasonlóan az aldózokhoz és ketózokhoz — erősen függ a kísérleti körülményektől, főleg az oldat $p_H$-jától. Ezért az analitikai módszereknél a kísérleti körülményeket ezekben az esetekben is úgy kell megszabni, hogy egyrészt az oxidáció során az aldehidcsoporttal rendelkező közbülső termék kvantitatíve képződjön, másrészt a közbülső termékek összetétele és mólaránya az egyes szacharidoknál lehetőleg más és más legyen. E módszereknél tehát a kevésbé erélyes oxidációk többnyire célravezetőbbek, mint az erélyes oxidációk, melyek során a termékek szelektív jellege egyre inkább csökken.

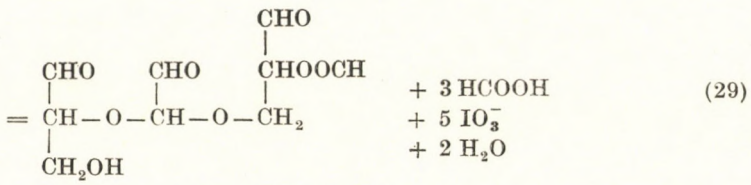
Az itt következő eljárások közt néhány diszacharidra — mint a melibióz, maltóz, laktóz, cellobióz, trehalóz és szacharóz —, valamint a triszacharid raffinózra ismertetünk perjodátos oxidációt követő aldehidmérésen alapuló eljárást.

*A melibióz* és a perjodát közötti reakciók közül a savas közegben ($p_H = 1-4$ között) lejátszódó reakció alkalmas analitikai célra. Ilyen körülmények között a diszacharid 5 mól perjodáttal reagál, s egy trialdehid-formilészter képződik. E formilészter további oxidációjának feltétele az észter hidrolízise. A továbboxidálódás azonban csak a képződött hangyasav mólszámát növeli. Az analitikai mérés alapját képező aldehidcsoportok száma nem növekszik, s így a képződött aldehidcsoportok-

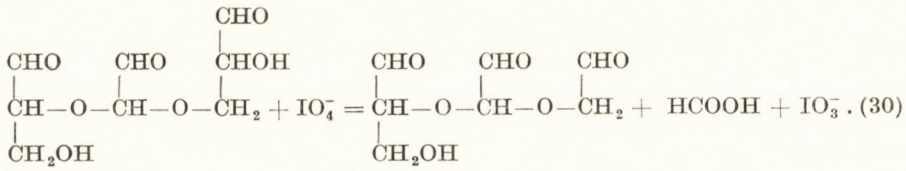
nak szulfit—cianidos addíciós meghatározása alapján a melibióz egyenértéksúlya a mólsúly hatodrésze lesz.



melibióz



trialdehid-formilészter (29)



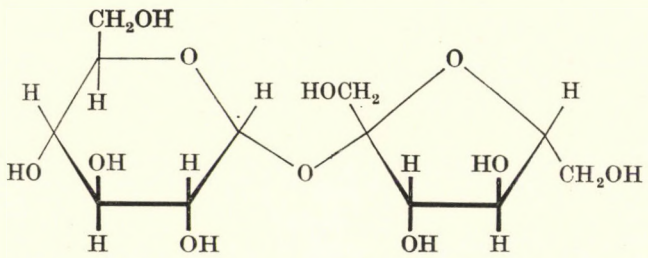
trialdehid trialdehid

A vizsgálati anyagból analitikai pontossággal melibiózra nézve kb. 0,5—0,7%-os oldatot készítünk, s egy-egy meghatározáshoz ennek 10,00 ml-es részleteit mérjük 100 ml-es becsiszolt dugós Erlenmeyer-lombikba. Az oldatot 5 ml 0,3 m-os perjódsavoldattal elegyítjük, s egy óráig az elegyet állni hagyjuk. Ezután cseppenként adagolt 1,5 mól-os nátrium-szulfit-oldattal elegyítjük a kiváló jód színének eltűnéséig, s még 1 ml-t fölöslegben is adunk hozzá. Az oldatot 1—2 csepp metilvörös jelenlétében semlegesítjük, majd 2 ml 10%-os ecetsavval savanyítjuk. A továbbiakban a polialkoholoknál leírt módon (293. old.) járunk el, azzal a különbséggel, hogy a pentán védőréteggel ellátott savanyú oldatot a szulfittal egy órán át hagyjuk állni.

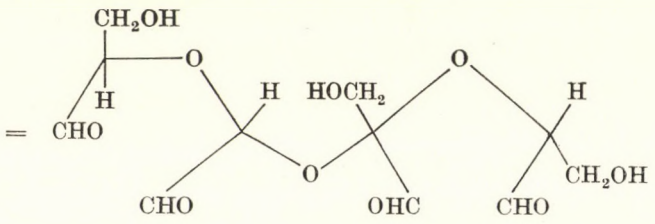
1,00 ml 0,1 n jódoldat 6,305 mg kristályos melibiózt ($C_{12}H_{22}0_{11}$. 2 $H_2O$)-t jelez.

*A szacharóz* és *trehalóz* diszacharidok, valamint a *raffinóz* triszacharid perjodátos oxidációjakor — mindhárom vegyület esetében — savas közegben ($p_H = 1—4$)

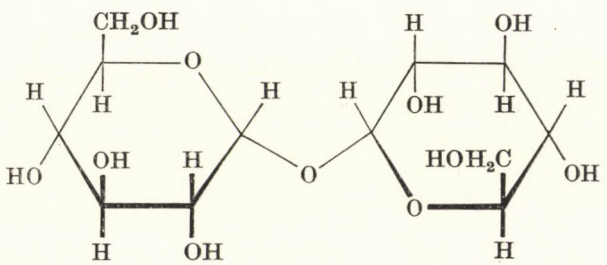
stabilis közbülső termékként kezelhető polialdehidek keletkeznek: a szacharózból és trehalózból tetraaldehid, a raffinózból hexaaldehid:



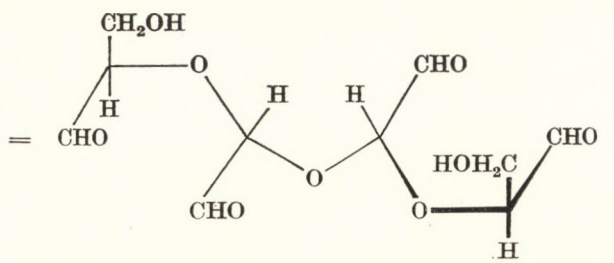

szacharóz (31)



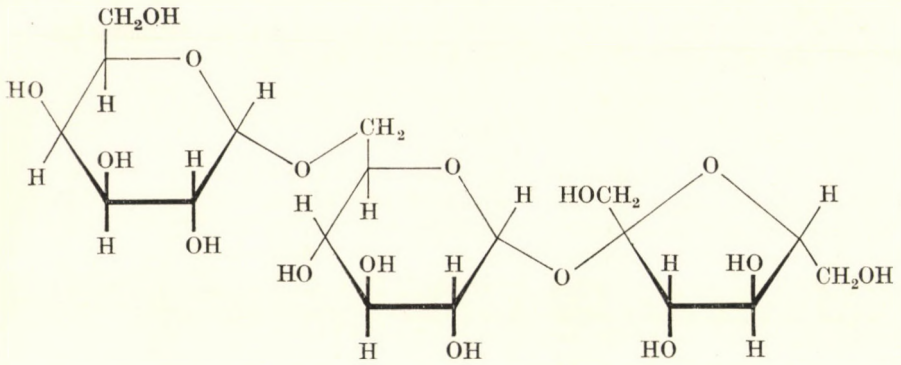

tetraaldehid



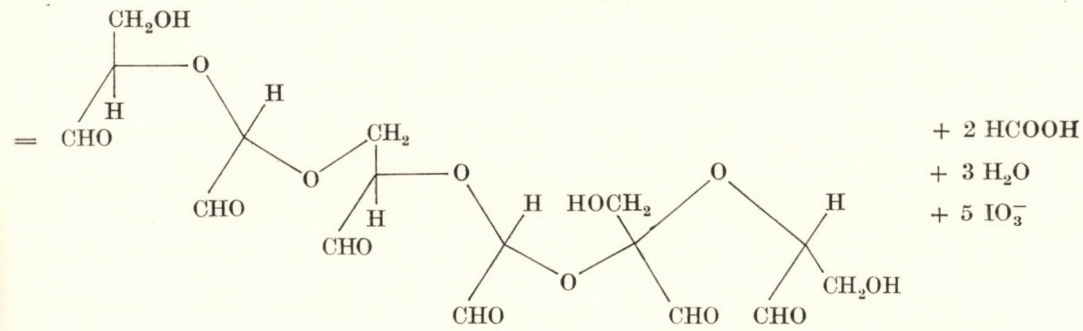

trehalóz (32)




tetraaldehid



raffinóz (33)



hexaaldehid

A képződött polialdehideknek azonban nem valamennyi aldehidcsoportja képes a szulfitaddícióra. Így a szacharóz tetraaldehidje mindössze 2 mol hidrogén-szulfittal lép reakcióba. Ez a folyamat egyben amellett is szól, hogy az addíciós reakcióban a szacharóz oxidált glükózcsoportján kialakult két aldehid vesz csupán részt, mivel savas közegben az oxidált fruktózrész két aldehidcsoportja a két primer alkoholos OH-csoporttal acetálkötésben van.

A trehalózból képződött tetraaldehidnél viszont csak egy aldehidcsoport részére van lehetőség acetálkötést létrehozni primer alkoholcsoporttal, s így három aktív aldehidcsoportja lévén három mól hidrogén-szulfittal lép reakcióba.

A raffinóz oxidációjakor létrejött hexaaldehidben a raffinóz két glükózrészének oxidációjakor keletkező négy aldehidcsoport hidrogén-szulfit-addícióképes, viszont a fruktózrész oxidációjakor kialakult két aldehidcsoport ez esetben is acetálkötésbe lép a két primer alkoholcsoporttal.

A meghatározást teljesen azonos módon végezzük, mint azt a melibióznál leírtuk. A szacharóz vizsgálati mintákból 0,8—0,9%-os, a kristályos trehalózból 0,5—0,6%-os, illetőleg a kristályos raffinózból 0,6—0,7%-os oldatokat készítünk, s egy-egy méréshez 10,00 ml-es törzsoldatrészleteket használunk.

Az egyenértéksúly a szacharóz esetében: m/4; a trehalózé m/6 és a raffinózé m/8.

1,00 ml 0,1 n jódoldat 8,558 mg szacharózt ($C_{12}H_{22}O_{11}$), 6,300 mg kristályos trehalózt ($C_{12}H_{22}O_{11}$. 2 $H_2O$) és 7,432 mg kristályos raffinózt ($C_{18}H_{32}O_{16}$. 5 $H_2O$) jelez.

A diszacharidok közül a *maltóz, laktóz, cellobióz* perjodátos oxidációját és a reakciótermékek összetételét szintén erősen befolyásolják a $p_H$-viszonyok.

Savas közegben, vagyis viszonylag enyhe oxidáció hatására a három diszacharid oxidációja az alábbi bruttó egyenlet szerint játszódik le:

$$C_{12}H_{22}O_{11} + 10\,IO_4^- = 2\,CH_2O + CHO{-}COOH + 8\,HCOOH + 10\,IO_3^- . \quad (34$$

Ezek szerint 2 mól formaldehid és egy mól glioxilsav termelődik, s e reakcióban képződött összesen 3 aldehidcsoportnak a cianid—szulfit addíciós módszerrel való mérésével a három diszacharid mérhető volna. A feltüntetett folyamat azonban szerkezeti okok miatt — melyekre itt részletesen nem kívánunk kitérni — csak a laktóz esetében fut le annyira egyértelműen, hogy a képződött két mól formaldehid és 1 mól glioxilsav, vagyis 3 mól aldehid alapján mérve, az eredmények analitikailag is kifogástalannak mondhatók. A maltóznak és cellobióznak ezen az elven alapuló meghatározása mintegy 6% negatív hibával jár.

A laktóz, maltóz és cellobióz erélyesebb oxidációjakor már csak 2 mól aldehid képződik:

$$C_{12}H_{22}O_{11} + 11\,IO_4^- = 2\,CH_2O + 9\,HCOOH + CO_2 + 11\,IO_3^- . \quad (35)$$

Ilyen erélyesebb oxidációra kétféle analitikai megoldás is lehetséges. Az egyik eljárás szerint a kénsavas közegben megindított, majd ecetsavval tompított közegben tovább folytatott oxidáció a maltóz, laktóz és a cellobióz mérésére egyaránt alkalmas. Sőt a glükóz is oxidálható ugyanilyen körülmények között. Az oxidáció lezajlása után a diszacharidokat két mól, a glükózt természetesen csak 1 mól aldehid alapján mérjük.

A (35) egyenlet szerinti „totális" oxidáció nátrium-hidrogén-karbonáttal tompított oldatban ($p_H$ = kb. 8) is végbemegy, s — mint ezt már le írtuk — a glükóz hasonlóképpen reagál. A magasabb $p_H$-nál meggyorsuló oxidáció azonban nem mindegyik diszacharid mérésének kedvez. A kvantitatív analitikai követelményeknek a diszacharidok közül csak a maltóz, valamint a monoszacharidok közül a glükóz meghatározása felel meg. A laktóz, a cellobióz és a melibióz is alacsonyabb eredményeket ad azonos körülmények között. A maltóz és glükóz azonos viselkedése egyébként a két szénhidrát egymás melletti meghatározását is lehetővé teszi, hiszen a két vegyület egyébként a Willstätter—Schudel-féle módszerrel is jól mérhető. Mivel a maltóznak a kétféle eljárásban különböző az egyenértéksúlya, a glükóz mennyisége ki is számítható.

Az itt felsorolt diszacharidok, vagyis a maltóz, laktóz és cellobióz mennyiségi mérésére az alábbi eljárások jöhetnek számításba.

*A laktóz meghatározásához* kénsavas közegben a vizsgálati mintából analitikai pontossággal kb. 0,8—1%-os törzsoldatot készítünk, melyből egy-egy méréshez 10,00 ml-es részleteket mérünk be 200 ml-es becsiszolt dugós Erlenmeyer-lombikba. A lemért oldatot 10 ml 0,3 m perjódsavoldattal és 10 ml 20%-os kénsavval elegyítve, 3 óráig állni hagyjuk. Ezután cseppenként adagolt 1,5 m nátrium-szulfit-oldattal elegyítjük a kiváló jód színének eltűnéséig, s még 1 ml-t fölöslegben is adunk hozzá. Az oldatot 1—2 csepp metilvörös jelenlétében semlegesítjük, majd 2 ml 10%-os ecettavval savanyítunk. A továbbiakban a poli-

alkoholoknál leírt módon (293. old.) járunk el azzal a különbséggel, hogy a pentán védőréteggel ellátott savanyú oldatot a szulfittal egy órán át hagyjuk állni.

Az egyenértéksúly az oxidáció során képződött és az addíciós reakcióban részt vevő *három mól aldehid* miatt: m/6.

1,00 ml 0,1 n jódoldat 6,000 mg kristályos laktózt ($C_{12}H_{22}O_{11}.H_2O$) mér.

*A maltóz, laktóz, cellobióz* — vagyis az 1—4-diszacharidok —, valamint a glükóz meghatározását kénsavas, majd azt követően tompítottan ecetsavas perjodátos oxidáció során keletkező *2 mól formaldehiden* keresztül, a laktóz esetében leírtak szerint kezdjük el. A 3 órán át tartó oxidáció után az erősen kénsavas oldatot 1—2 csepp metilvörös indikátor jelenlétében lesemlegesítjük (a közben felmelegedett oldatot lehűtjük), s 2 ml 10%-os ecetsavval megsavanyítjuk, majd további 2 órán át állni hagyjuk. Ezután az oldatot 1,5 ml 20%-os kénsavval és cseppenként adagolt 1,5 m nátrium-szulfit-oldattal elegyítjük a kiváló jód színének eltünéséig, s még 1 ml-t fölöslegben is adunk hozzá. Az oldatot 1—2 csepp metilvörös jelenlétében semlegesítjük, majd 2 ml 10%-os ecetsavval saványítunk. A mérést a továbbiakban a polialkoholok meghatározásánál leírtak szerint (293. old.) folytatjuk, de a szulfitoldattal egy órán át hagyjuk állni.

Az egyenértéksúly mindhárom diszacharid esetében a mólsúly negyedrésze: m/4, glükóz esetében pedig a mólsúly fele: m/2, tehát

1,00 ml 0,1 n jódoldat 9,008 mg kristályos maltózt, laktózt ($C_{12}H_{22}O_{11}.H_2O$), illetve 8,558 mg cellobiózt ($C_{12}H_{22}O_{11}$) és 9,008 mg vízmentes glükózt jelez.

*A maltóz és glükóz* meghatározásához — nátrium-hidrogén-karbonáttal tompított perjodátos oxidáció során keletkező 2, illetve glükóz esetében 1 mól formaldehid alapján — szintén 0,8%-os törzsoldatot készítünk. A törzsoldat 10,00 ml-es részleteit mérjük be 200 ml-es lombikba, melyhez 20 ml 0,5 m nátrium-hidrogén-karbonát-oldatot és 10 ml 0,3 m perjódsavat is elegyítünk. 60—90 percnyi várakozás után a glükóznál leírtak szerint dolgozunk tovább (297. old.).

Az egyenértéksúly maltóznál m/4, glükóznál m/2.

## ETANOL-AMIN ÉS ETILÉN-DIAMIN MEGHATÁROZÁSA

A perjodátaktív redukáló csoportok között nemcsak a vicinális glikolok szerepelnek, hanem az alkoholcsoporttal vicinális helyzetű aminok, sőt a vicinális diaminok is. E vegyületeknél az oxidáció termékei között az aldehid mellett ammónia is képződik. A meghatározás tehát kvantitatíve lejátszódó folyamat esetén egyaránt alapulhat a képződött aldehid vagy az ammónia mérésén. Az aldehid mennyiségi meghatározására a szulfit—cianid addíciós módszer szintén alkalmas. Az ammónia mennyiségi meghatározása viszont csakis desztillációs elválasztást követően oldható meg az egyébként jól ismert módszer szerint.

E vegyülettípusok közül az α-diaminok mint alkaloid-bomlástermékek, továbbá mint liotrop anyagok is előfordulnak a gyógyszervizsgálatban (pl.

teofillin-etilén-diamin). Az *etanol-amin* és az *etilén-diamin* perjodátos oxidációját az alábbi egyenletek szemléltetik:

$$CH_2OH{-}CH_2NH_2 + IO_4^- = 2\,CH_2O + NH_3 + IO_3^-, \quad (36)$$

$$CH_2NH_2{-}CH_2NH_2 + IO_4^- + H_2O = 2\,CH_2O + 2\,NH_3 + IO_3^-. \quad (37)$$

A primer és szekunder α-amino-alkoholok elég gyorsan reagálnak, a tercier aminoalkoholok, az α-diaminok viszont már lassan, és mellékreakciók játszódnak le. Az etanol-amin és az etilén-diamin közül csak az etanol-amint tudjuk a képződött formaldehid és az ammónia alapján egyformán kielégítő pontossággal meghatározni. Az etilén-diamin oxidációja egyrészt lassú, s a folyamat forralásra vagy a $p_H$ emelésére ugyan meggyorsul, de egyszersmind a formaldehid is tovább oxidálódik szén-dioxiddá. Emiatt az etilén-diamint a perjodátos oxidációt követően kielégítő pontossággal csakis a képződött 2 mól ammónia alapján tudjuk meghatározni.

*Az etanol-aminnak formaldehid alapján* történő meghatározásához a mintából analitikai pontossággal 0,14—0,16%-os törzsoldatot készítünk. Egy-egy meghatározáshoz a törzsoldat 10,00 ml-es részleteit mérjük 100 ml-es becsiszolt dugós Erlenmeyer-lombikba. Az oldatot — 1—2 csepp metilvörös indikátort használva jelzőként — 20%-os kénsavval semlegesítjük, s még 0,5 ml kénsavval meg is savanyítjuk. Rövid (5—10 perc) várakozás után az elegyhez 3 ml 0,3 m perjódsavat adunk, s egyszersmind cseppenként adagolt 5%-os nátrium-hidrogén-karbonáttal az oldatot semlegesítjük, és még 5 ml-t fölöslegben is veszünk. Az így tompított oldatot 20 percnyi várakozás után 20%-os kénsavval semlegesítjük, majd további 1 ml-rel meg is savanyítjuk. Ezt követően a kezdetben kiváló jód elszíntelenedéséig 1,5 m nátrium-szulfittal redukálunk, s még 1 ml-t fölöslegben is veszünk. A továbbiakban a polialkoholoknál már leírtak szerint fejezzük be a meghatározást (293. old.).

Az etanol-amin egyenértéksúlya: m/4.

1,00 ml 0,1 n jódoldat 1,527 mg etanol-amint jelez.

*Az etanol-aminnak és az etilén-diaminnak ammónia alapján történő meghatározásához* analitikai pontossággal lemért 0,28—0,32 g etanol-amint vagy 0,14—0,16 g etilén-diamint tartalmazó vizsgálati mintából mérőlombikban 500 ml-re hígítva törzsoldatot készítünk, ha 0,01 n méretben dolgozunk. Amennyiben 0,1 n méretben kívánunk dolgozni, úgy 0,58—0,63%-os etanol-amin, illetőleg 0,28—0,32%-os etilén-diamin törzsoldatokat készítünk. A méréshez a nitrogénmeghatározásnál leírt készüléket (lásd 8. vagy 2. ábra) használjuk. 0,01 n méretben dolgozva, a készülék 50—100 ml-es desztilláló lombikjában először 5 ml 0,03 m perjódsavoldatot 20%-os kálium-hidroxiddal semlegesítünk, s további 0,5 ml-rel túl is lúgosíthatjuk. Az oldatba horzsakövet szórunk, s térfogatát desztillált vízzel 20—25 ml-re kiegészítjük. A készülék csapos tölcsérét kiforralt desztillált vízzel töltjük meg (alulról felszíva).

Ezután a nitrogénmeghatározásnál már leírt módon megkezdjük a lúgos oldat kiforralását, levegőtlenítését. Amikor a vízgőz már élénk ütemben távozik, szedőként 20 ml kiforralt vizet tartalmazó Erlenmeyer-lombikot helyezünk a hűtőcső alá úgy, hogy annak szára a lombik aljához szoruljon, s megindítjuk a hűtést. Ekkor a szedőből a víz egy része a hűtőcsőben fölemelkedik. A továbbiakban a törzsoldat 10,00 ml-es részletét a csapos tölcséren át kis adagokban óvatosan a lombikba csurgatjuk. A lúgos oldatból mintegy 10—15 ml-t desztillálunk át a már ismertetett buborékmentes desztillációval (193. old.), majd az átdesztillált ammóniát 1—2 csepp metilvörös indikátor jelenlétében 0,01 n sósavval megtitráljuk.

1,00 ml 0,01 n sósav 0,6108 mg etanol-amint, illetőleg 0,3005 mg etilén-diamint mér.

A meghatározást 0,1 n méretben teljesen analóg módon végezzük, azzal a különbséggel, hogy az oxidációhoz 5 ml 0,3 m lúgos perjodátot használunk. A szedőlombikba 20,00 ml 0,1 n sósavat mérünk. A desztilláció befejeztével a szedőlombik tartalmát először jól kiforraljuk (horzsakő), majd a lehűtött oldatban a sav fölöslegét — 1—2 csepp metilvöröst használva jelzőül — 0,1 n nátronlúggal mérjük vissza.

## AMINOSAVAK MEGHATÁROZÁSA

A vicinális helyzetű amino-hidroxi-karbonsavak — mint amilyen az aminosavak közül a fibrin savas hidrolízisekor képződő treonin és az eggyel kevesebb szénatomszámú szerin — szintén perjodátaktívak. Az oxidáció ezeknél a vegyületeknél is több lépésben megy végbe. A meghatározáshoz a részletfolyamatokat úgy kell irányítani, hogy stabil végtermékekhez jussunk. Ennek érdekében a reakciót gyengén lúgos közegben indítjuk meg, majd ecetsavval visszasavanyított közegben folytatjuk. Ilyenkor egyértelműen a (38) és (39) folyamatok játszódnak le, s így a két aminosav egy-egy mól aldehid (formaldehid, illetőleg acetaldehid) alapján mérhető a szulfit—cianid addíciós módszerrel. A reakció során termelődött ammónia szintén felhasználható a meghatározás céljaira, de csakis abban az esetben, ha az aldehidet szulfittal aldehid-diszulfittá alakítjuk, különben az aldehid az ammóniával részben kondenzál:

$$CH_3{-}CHOH{-}CHNH_2{-}COOH + 2\,IO_4^- = CH_3CHO + NH_3 + CO_2 + \\ + HCOOH + 2\,IO_3^-, \qquad (38)$$

$$CH_2OH{-}CHNH_2{-}COOH + 2\,IO_4^- = CH_2O + NH_3 + CO_2 + \\ + HCOOH + 2\,IO_3^-. \qquad (39)$$

A treonin, illetőleg szerin meghatározására további lehetőséget nyújt az elhasznált perjodát mennyiségének a meghatározása is. Ennek részleteit illetően az eredeti közleményre utalunk [28, 29, 30].

*Meghatározás az oxidáció során képződött aldehid alapján.* A meghatározáshoz 10—15 mg szerint, illetőleg treonint 100 ml-es becsiszolt

dugós Erlenmeyer-lombikban 5 ml 0,3 mólos perjódsavval elegyítjük. Az oldatot — egy csepp metilvörös indikátort használva jelzőként — 2%-os nátrium-hidroxid-oldattal semlegesítjük, s további 0,5 ml-rel lúgosítjuk. Mintegy 3—10 perces várakozás után a gyengén lúgos oldatot 10%-os ecetsavval semlegesítjük, és még 1 ml-rel meg is savanyítjuk. Egyórai várakozás után 2—3 ml 1,5 m nátrium-szulfittal és 0,5—1 ml 20%-os sósavval elegyítjük az oldatot, majd addig csepegtetünk még nátrium-szulfitot az elegyhez, míg a kiváló jód színe teljesen eltűnik, azután további 0,5—1 ml-t fölöslegben is elegyítünk hozzá. A színtelen savas oldatot 20%-os nátrium-hidroxid-oldattal gyengén meglúgosítjuk, 10%-os ecetsavval semlegesítjük, és 1 ml ecetsavval még savanyítunk is. A lehűtött oldatot a továbbiakban már a polialkoholoknál leírtak szerint vizsgáljuk tovább (293. old.).

Az egyenértéksúly: m/2, vagyis

1,00 ml 0,1 n jódoldat 5,254 mg szerint, illetőleg 5,956 mg treonint jelez.

*Meghatározás az oxidáció során képződött ammónia alapján.* A meghatározáshoz 5—25 mg szerint, illetőleg treonint 10—20 ml vízben oldva, a desztilláló készülék (8. ábra) 100 ml-es lombikjában 3—4 ml 0,3 m perjódsavoldattal elegyítünk, majd fenolftalein mellett 2%-os nátrium-hidroxid-oldattal éppen meglúgosítjuk. Az oldatba kevés horzsakövet szórunk, s a készüléket késedelem nélkül összeszereljük. A szedőlombikba 30 ml frissen kiforralt és lehűtött vizet öntünk. Az elegyet 5—10 percig állni hagyjuk, majd a készülék csapos tölcsérén át 5 ml 1,5 m nátrium-szulfit-oldatot juttatunk a lúgos oldathoz, s megkezdjük az ammónia átdesztillálását. Mintegy 15—20 perces desztillálás után a szedőlombik ammóniatartalmát metilvörös indikátor jelenlétében 0,02 n kénsavoldattal megtitráljuk. Az ammónia tökéletes átdesztillálásáról könnyen meggyőződhetünk, ha a kititrált oldathoz még tovább desztillálunk.

1,00 ml 0,02 n kénsav 2,102 mg szerint, illetőleg 2,382 mg treonint mér.

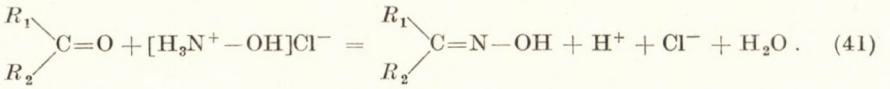
## ALDEHIDEK ÉS KETONOK MEGHATÁROZÁSA AZ OXOCSOPORTNAK HIDROXIL-AMMÓNIUM-KLORIDDAL KÉPEZETT KONDENZÁCIÓS REAKCIÓJA ALAPJÁN

Az oxovegyületeknek, így a különböző aldehideknek és ketonoknak kvantitatív meghatározásához a karbonilcsoport és a hidroxil-ammónium-klorid közti kondenzációs folyamat is felhasználható. A reakciókat az alábbi általános egyenletek szemléltetik:

aldehidek esetében:

$$R-\underset{\displaystyle H}{\overset{|}{C}}=O + [H_3N^+-OH]Cl^- = R-\underset{\displaystyle H}{\overset{|}{C}}=N-OH + H^+ + Cl^- + H_2O\,, \quad (40)$$

ketonok esetében:



$$\begin{matrix} R_1 \\ \\ R_2 \end{matrix}\!\!>\!C{=}O + [H_3N^+ - OH]Cl^- = \begin{matrix} R_1 \\ \\ R_2 \end{matrix}\!\!>\!C{=}N{-}OH + H^+ + Cl^- + H_2O \,. \qquad (41)$$

Az aldehidek a kondenzáció szempontjából aktívabbak a ketonoknál s emiatt az aldehidek hidroxil-ammónium-kloriddal nagyobb sebességgel is reagálnak. E reakciók kezdeti lépései ezenkívül még egyensúlyra vezető folyamatok is. Az egyensúlyi reakció sebessége szempontjából az oxovegyületek oldékonysági viszonyai, valamint a közeg hidrogénion-koncentrációja jönnek különösen számításba. Miként az egyenletekből is látható, az oximkondenzáció nemcsak víz-, hanem savtermeléssel is jár, mert a hidroxil-amin nitrogénjének erős protonakceptor képessége a kondenzáció során létrejött =C=N— kötés miatt megszűnik. A kvantitatív oximképződés az említettek miatt tehát csak akkor megy végbe, ha egyrészt a hidroxil-ammónium-kloridot fölöslegben reagáltatjuk, másrészt pedig gondoskodunk a képződött sav megkötéséről. Ami e reakciók analitikai felhasználhatóságát illeti, arra több lehetőség is kínálkozik. Ilyen megoldás pl. a képződött oximnak a megfelelő elválasztás utáni mérése. Kondenzációs reakcióról lévén szó, a képződött víz akvametriás meghatározása szintén a választható megoldások közé tartozik. Gyakran használt és egyszerű megoldás a viszonylag nagy sebességgel reagáló aktív oxovegyületek (vízben, etanolban oldódó aldehidek) mérésére, hogy a kondenzáció során termelődő sav koncentrációjának a növekedését vizuális vagy elektrometrikus jelzés mellett követjük, illetőleg a termelődött sav mennyiségét meghatározzuk. A kevéssé aktív oxovegyületek esetében — melyeknél a kondenzációs folyamat analitikailag értékesíthető sebességgel csakis magasabb $p_H$-jú oldatban ($p_H = 8-9$) megy végbe — a reakcióban felhasználódott hidroxil-amin mennyiségének meghatározása nyújt kvantitatív meghatározási lehetőséget. Utóbbi két módszerrel részletesebben is foglalkozunk.

## A VÍZBEN ÉS ETANOLBAN OLDÓDÓ AKTÍV OXOVEGYÜLETEK (ALDEHIDEK) MEGHATÁROZÁSA

A meghatározást viszonylag igen megkönnyíti, hogy a sztöchiometrikus összetételű hidroxil-ammónium-klorid 0,1 m oldatának $p_H$-ja éppen egybeesik a brómfenolkék indikátor színváltási $p_H$-értékével ($p_H = 3{,}0-4{,}6$). Ily módon az adott $p_H$-viszonyok közt is meginduló kondenzációs reakcióban az aldehiddel ekvivalens mennyiségben termelődő sav mennyiségét az említett indikátor mellett közvetlenül meg is tudjuk mérni. Ismeretes, hogy a kondenzáció csakis a titrálás folyamán közömbösített sav mennyiségének csökkenése arányában halad előre és válik teljessé. E meghatározási módszernek egyik jellemző példája az V. Magyar Gyógyszerkönyvben is leírt benzaldehidmeghatározás (Ph. Hg. V. II. 120. old.).

Az ilyen típusú meghatározásokhoz a megfelelő oldószerben (víz, etanol—víz) oldott aktív oxovegyületet — brómfenolkékre nézve éppen semleges — hidroxil-ammónium-klorid oldattal kell elegyíteni, majd rövid várakozás után a termelődött sav mennyiségét közvetlenül megtitráljuk.

(Az oxovegyület oldékonyságától függően kell vizes vagy alkoholos, pl. propanolos lúg mérőoldattal titrálni.) Érdemesnek tartjuk megjegyezni, hogy a benzaldehid mintájára a szalicilaldehid nem határozható meg. A szalicilaldehid fenolos OH-csoportja ugyanis rendkívül reakcióképes, és aldehid-kálium, vagy -nátrium képződése közben szintén fogyaszt lúgot.

## A KETONOK MEGHATÁROZÁSA

A *ketonok* kondenzációs készsége lényegesen kisebb az aldehidekénél, s mint már említettük, a reakció csakis gyengén lúgos közegben (alkáli-hidrokarbonátos oldatban $p_H = 8-9$) halad előre viszonylag elfogadható sebességgel. Rendszerint a reakcióelegyet még melegíteni is kell, ami az analízis részleteit tekintve további komplikációkat jelenthet. Példaként a gyógyszeranalitikai szempontból is érdekes kámforra utalunk. Ennek a ketoxim-kondenzációja a szokásos analitikai mennyiségek mellett — $p_H = 8-9$-es oldatban, visszafolyóhűtővel ellátott lombikban forralva — is csak kb. 4—5 óra múltán válik teljessé.

A ketonok meghatározását — mivel a kondenzáció csak gyengén lúgos közegben zajlik le — a kondenzáció során termelődött sav mérésére nem lehet felépíteni. Helyette vagy a képződött ketoxim izolálását és súly szerinti mérését kell választanunk, vagy — s ez az egyszerűbb megoldás — a kondenzációhoz felhasznált ismert mennyiségű hidroxil-ammónium-klorid fölöslegét visszamérve, állapíthatjuk meg az oxovegyület mennyiségét. E módszer elvi és gyakorlati vonatkozásainak részleteit a kámfor példáján ismertetjük.

## A KÁMFOR MEGHATÁROZÁSA GYÓGYSZERES KÉSZÍTMÉNYEKBEN

A gyógyszervizsgálatban kámformeghatározás többnyire különböző szeszes, olajos oldatokban, valamint a különböző kámforos linimentumokban fordul elő. E készítmények kámfortartalmát — amennyiben azok más illó alkotórészt nem tartalmaznak — előzetes vízgőzdesztillációt követő pentános extrakcióval is izolálhatjuk. A pentános oldatból az illóolajok meghatározásához hasonló módon (315. old.) az oldószert szobahőmérsékleten levegővel elfúvatva, a kámfort a súlycsökkenés alapján is megmérhetjük. A pentán ugyanis sokkal nagyobb sebességgel távozik, mint a kámfor. A kámforos készítmények azonban az esetek legnagyobb részében egyéb illékony hatóanyagokat (illóolajok, mentol stb.) is tartalmaznak. A kámforos linimentumokban pedig az illóolajon és etanolon kívül főleg nagyobb mennyiségű szappan van, melytől a kámfort feltétlenül el kell különíteni. A továbbiakban pedig a különböző illóolajok mellett a kámfor mennyiségét már csak szelektív kémiai módszerrel mérhetjük meg. E célra igen megfelelő a kámfor oxocsoportjára felépített oximkondenzációs reakció. A meghatározás részleteit a gyógyszerkönyvben is hivatalos Linimentum saponatum camphoratum példáján mutatjuk be.

A meghatározáshoz csiszolatos fedelű bemérőszelencében legalább 0,1 g kámfornak megfelelő linimentumot mérünk be analitikai pontossággal (a szokásos 2,5%-os kámfortartalom mellett tehát kb. 4 g-ot).

A bemért készítményt vízmentes nátrium-szulfáttal elkeverve nagyobb (20 cm ∅) dörzscsészébe visszük át, s összesen mintegy 60 g-nyi nátrium-szulfáttal száraz masszává keverjük. Az így előkészített nátrium-szulfátos linimentumkeveréket Soxhlet-készülék (17. ábra, 233. old.) kivonó hüvelyébe juttatjuk, zsírtalanított vattával befedjük. A készülék csiszolatait 80%-os $CaCl_2$-oldattal tömítve, pentánnal addig extrahálunk, míg valamennyi pentánnal kioldható anyagot kioldottunk. (Amennyiben elegendő vízmentes nátrium-szulfátot használtunk a linimentum víztartalmának lekötéséhez, úgy teljesen átlátszó pentános oldatot kapunk. A pentánt mintegy 20 ml térfogatig ledesztilláljuk. Ezt az oldatot kevés vízmentes nátrium-szulfáttal befedett zsírtalan vattapamaton át az illóolaj-meghatározásnál használatos és pontosan lemért normál csiszolatos lombikba szűrjük. Mind a Soxhlet-készülék lombikját, mind a tölcsért kevés pentánnal gondosan utánaöblítjük.

A továbbiakban az illóolaj-meghatározásnál leírtak szerint eljárva a pentánt elűzzük, és a pentánnal extrahálható illékony komponensek — kámfor, illóolajok — súlyát megmérjük (315. old.).

Ezután a kámfor mennyiségének meghatározása céljából a lombik tartalmát 10,00 ml etanolos hidroxil-ammónium-klorid-oldattal elegyítjük, s mintegy 0,15 g nátrium-hidrogén-karbonátot szórunk bele. (A hidroxil-ammónium-klorid-oldat készítése: 2 g hidroxil-ammónium-kloridot 10 ml vízben oldunk, s 50 ml 96%-os etanollal elegyítjük). A nátrium-hidrogén-karbonáttal tompított oldatba — kémhatásának ellenőrzése céljából — egy csepp brómfenolkék indikátort is cseppentünk. Az oldat kék színű legyen. A lombikba 1—2 apró üveggyöngyöt dobunk, s intenzív visszafolyóhűtővel ellátva, az elegyet legalább négy órán át forraljuk. Amennyiben a kondenzációs reakció előrehaladása folytán a termelődött sav miatt az indikátorral megfestett oldat kék színe zöldre vagy sárgára változna, úgy a visszafolyóhűtőn keresztül adagolt etanolos nátrium-hidroxid-oldattal (2 ml 10%-os nátrium-hidroxid-oldat + 8 ml 96%-os etanol) ismét intenzív kék szín megjelenéséig lúgosítunk, s ezt szükség esetén mindig megismételjük. A kondenzációs reakció befejeztével a lombik tartalmát lehűtjük, a hűtőt eltávolítjuk, s a 10%-os sósavval megsavanyított oldatból a szén-dioxidot gondosan kiforraljuk, majd lehűlés után brómfenolkékre nézve semleges színre állítjuk be.

Párhuzamos kísérletként a hidroxil-ammónium-klorid-oldat titerének ellenőrzésére másik lombikba ugyancsak 10,00 ml-t mérünk ki a hidroxil-ammónium-klorid reagensoldatból. Kémhatását 0,1 n savval, illetve lúggal (brómfenolkék mellett) a kámfor-oximot tartalmazó oldattal teljesen megegyező színűre állítjuk be. Ezután mindkét oldathoz kb. 0,1—0,1 g fenolftaleint szórunk, s 0,1 n nátrium-hidroxid-oldattal maradandó rózsaszínűre titráljuk, vagyis megállapítjuk az oldatok hidroxil-amin-tartalmát. A mérésre fogyott 0,1 n lúgoldat ml-einek különbsége a kámfor mennyiségével egyenértékű. Az egyenértéksúly = a molekulasúllyal, vagyis

1,00 ml 0,1 n nátronlúg 15,223 mg kámfort jelez.

*Megjegyzés:* A tapasztalat szerint a kondenzációs reakcióhoz nem célszerű a nátrium-hidrogén-karbonátot túlzott fölöslegben elegyíteni, ezért inkább időközönként a szükséges mértékben adagolt nátrium-hidroxid-oldattal biztosítjuk a szükséges $p_H$-t. A titrálás végpontját könnyebb megfigyelni, ha az oldatokhoz még 2—3 csepp 0,1%-os tropeolin indikátor oldatot is cseppentünk, mely a kék színű brómfenolkékkel zöld keverékszínt ad, s így a zöldből a rózsaszínbe élesebb átmenetet kapunk.

Mentolt, kámfort, timolt, metil-szalicilátot vagy metil-valerianátot (Validol), illóolajokat tartalmazó etanolos vagy olajos (paraffinolajos) oldatok kámfortartalmát extrakciós elválasztás nélkül, közvetlenül határozhatjuk meg a fenti oximkondenzációs eljárással. Fenil-szalicilát (Salol), valamint gyenge savak és bázisok jelenlétében a közvetlen meghatározás már nem használható.

## IRODALOM


1. Schulek E.: A formaldehid argentometriás meghatározása. Magy. Kém. Folyóirat **29,** 17 (1923). — 2. Schulek, E.: Über die Bestimmung des Formaldehyds. Berichte **58,** 732 (1925). — 3. Schulek E.— Gervay V.: A hexamethylentetramin meghatározásáról gyógyszeres keverékekeben. Magy. Gyógysz. Tud. Társ. Ért. (Acta Pharm. Hung.) **9,** 26 (1933). — 4. Schulek E.—Gervay V.: A haxamethylentetramin meghatározásáról és híg vizes oldatban való bomlásáról. Magy. Gyógysz. Tud. Társ. Ért. (Acta Pharm. Hung.) **11,** 272 (1935). — 5. Schulek, E.—Gervay, W.: Über die Bestimmung des Hexamethylentetramins in Arzneizubereitungen. Z. anal. Chem. **92,** 406 (1933). — 6. Schulek, E.—Gervay, W.: Beiträge zu unserer Abhandlung: „Über die Bestimmung des Hexamethylentetramins usw." Z. anal. Chem. **102,** 271 (1935). — 7. Schulek E.—Maros L.: Adatok az aldehidek analitikájához I. A formaldehid és acetaldehid jodometriás meghatározása α-oxiszulfonátokon (aldehidbiszulfiteken) keresztül. Magy. Kém. Folyóirat **64,** 480 (1958). — 8. Schulek E.—Maros L.: Adatok az aldehidek analitikájához II. A glioxál jodometriás meghatározása α-oxiszulfonáton (aldehidbiszulfiten) keresztül. Magy. Kém. Folyóirat **65,** 195 (1959). — 9. Maros L.—Schulek E.: Adatok az 1,2-glikolok és polioxivegyületek analitikájához I. Etilénglikol, glicerin és mannit közvetlen jodometriás meghatározása a perjodátos oxidáció során keletkező formaldehiden keresztül. Magy. Kém. Folyóirat **65,** 361 (1959). — 10. Maros, L.—Schulek, E.: Beiträge zur Analytik der 1,2-Glykole und Polyoxyverbindungen I. Unmittelbare jodometrische Bestimmung von Aethylenglykol, Glycerin bzw. Mannit über den aus diesen Verbindungen durch Oxydation mittels Perjodat entstandenen Formaldehyd. Acta Chim. Hung. **20,** 359 (1959). — 11. Schulek E.—Maros L.: Adatok az 1,2-glikolok és polioxivegyületek analitikájához. II. Borkősav jodometriás meghatározása citromsav mellett, a perjodátos oxidáció során keletkező glioxilsavon keresztül. Magy. Kém. Folyóirat **65,** 363 (1959). — 12. Schulek, E.—Maros, L.: Beiträge zur Analytik der 1,2-Glykole und der Polyoxyverbindungen, II. Unmittelbare jodometrische Bestimmung der Weinsäure neben Zitronensäure über die Bisulfitverbindung der Glyoxylsäure. Acta Chim. Hung. **20,** 443 (1959). — 13. Maros L.—Perlné Molnár I.—Schulek E.: Adatok az 1,2-glikolok és polioxivegyületek analitikájához. V. A glicerinaldehid meghatározása a perjodátos oxidáció során keletkező formaldehiden keresztül. Magy. Kém. Folyóirat **66,** 319 (1960). — 14. Maros L.—Schulek E.: Adatok az 1,2-glikolok és a polioxivegyületek analitikájához III. A glükóz közvetlen jodometriás meghatározása a perjodátos oxidáció során keletkező aldehiden keresztül. Magy. Kém. Folyóirat **66,** 147 (1960). — 15. Maros, L.—Schulek, E.: Beiträge zur Analytik der 1,2-Glykole und der Polyoxyverbindungen III. Unmittelbare jodometrische Bestimmung der Glukose über die während einer Perjodatoxydation entstandenen

Aldehyde. Acta Chim. Hung. **21,** 91 (1959). — 16. Maros L.—Schulek E.: Adatok az 1,2-glikolok és polioxivegyületek analitikájához IV. A fruktóz közvetlen jodometriás meghatározása a perjodátos oxidáció során keletkező aldehiden keresztül. Magy. Kém. Folyóirat **66,** 197 (1960). — 17. Maros, L.—Schulek, E.: Über eine neue Methode zur Bestimmung von Aldehyden. Ann. Univ. Sci. Eötvös Sec. Chim. **2,** 227 (1960). — 18. Schulek, E.—Maros, L.: Prinzipien und Möglichkeiten der Bestimmung von Aldehyden mit Bisulfit. Ann. Univ. Sci. Eötvös Sec. Chim. **2,** 231 (1960). — 19. Schulek, E.—Maros, L.: Bestimmung von Weinsäure neben Zitronensäure. Ann. Univ. Sci. Eötvös Sec. Chim. **2,** 243 (1960). — 20. Maros, L.—Schulek, E.: Bestimmung von Polyalkoholen und Zuckern über die bei der Oxidation mit Perjodat gebildeten Aldehyde. Ann. Univ. Sci. Eötvös Sec. Chim. **2,** 247 (1960). — 21. Maros, L.—Molnár, Perl I.—Schulek, E.: Neue analytische Anwendungsmöglichkeiten der Oxydation mit Perjodat. Acta Chim. Hung. **26,** 467 (1961). — 22. Perlné Molnár I.—Maros L.: Adatok az 1,2-glikolok és polioxivegyületek analitikájához, VII. A melibióz meghatározása a perjodátos oxidáció során keletkező trialdehiden keresztül. Magy. Kém. Folyóirat **73,** 519 (1967). — 23. Perlné Molnár I.—Maros L.: Adatok az 1,2-glikolok és polioxivegyületek analitikájához, VIII. A maltóz, laktóz és cellobióz meghatározása a perjodátos oxidáció során keletkező aldehiden keresztül. Magy. Kém. Folyóirat **73,** 533 (1967). — 24. Perlné Molnár I.—Maros L.: Adatok az 1,2-glikolok és polioxivegyületek analitikájához, IX. A metil-ß-D-arabinopiranozid, a benzil ß-D-arabinopiranozid, valamint a metil-α-D-glükopiranozid meghatározása a perjodátos oxidáció során keletkező dialdehiden keresztül. Magy. Kém. Folyóirat **73,** 541 (1967). — 25. Perlné Molnár I.—Maros L.: Adatok az 1,2-glikolok és polioxivegyületek analitikájához, X. A trehalóz, szacharóz és raffinóz meghatározása a perjodátos oxidáció során keletkező polialdehiden keresztül. Magy. Kém. Folyóirat **73,** 546 (1967). — 26. Maros L.—Perl Molnár I.—Schulek E.: Perjodátos oxidációk, II. Etanolamin és etiléndiamin meghatározása a perjodátos oxidáció során keletkező formaldehiden és ammónián keresztül. Magy. Kém. Folyóirat **67,** 203 (1961). — 27. Maros, L.—Perl Molnár, I.—Schulek, E.: Oxadationen mit Perjodat II. Bestimmung von Äthanolamin und Äthylendiamin über den bei der Oxydation mit Perjodat gebildeten Formaldehyd und das Ammoniak. Acta Chim. Hung. **30,** 119 (1962). — 28. Maros L.—Perlné Molnár I.—Schulek E.: Perjodátos oxidációk I. Szerin és treonin meghatározása a perjodátos oxidáció során keletkező aldehideken és ammónián keresztül. Magy. Kém. Folyóirat **66,** 321 (1960). — 29. Maros, L.—Perl, Molnár I.—Schulek, E.: Oxydationen mit Perjodat I. Die Bestimmung von Serin und Threonin über die bei der Oxydation mit perjodat gebildeten Aldehyde und Ammoniak. Acta Chim. Hung. **24,** 213 (1960). — 30. Maros, L.—Perl, Molnár I.—Schulek, E.: Bestimmung von Serin und Threonin über die bei der Oxydation mit Perjodat gebildeten Aldehyde und Ammoniak Ann. Univ. Sci Eötvös Sec. Chim. **2,** 237 (1960). — 31. Schulek, E.—Wolstadt, R.: Die titrimetrische Bestimmung des Camphers (und des Hexetons) in Arzneigemischen. Z. anal. Chem. **104,** 183 (1936). 32. Wolstadt R.: A kámfor (és a hexeton) titrimetriás mérése gyógyszeres készítményekben. Magy. Gyógysz. Tud. Társ. Ért. (Acta Pharm. Hung.) **11,** 257 (1935).

## DROGOK ÉS GYÓGYSZERKÉSZÍTMÉNYEK ÖSSZILLÓOLAJ-TARTALMÁNAK MEGHATÁROZÁSA

A kémiai összetétel tekintetében eléggé változatos típusú, de nagyrészt szintén oxigéntartalmú funkciós csoportokkal rendelkező vegyületekből állnak az illóolajok is. A legkülönbözőbb alifás, aromás és hidroaromás származékok szerepelnek, köztük: terpének, alkoholok, aldehidek, ketonok, savak, észterek, fenolok, sőt aminok, laktonok és peroxidok is. Jellegzetes szagukat az oxigéntartalmú vegyületek okozzák.

Gyógyszeranalitikai szempontból az egyik fontos feladat a drogok illóolaj tartalmának mennyiségi meghatározása. A gyógyszerkészítményekben főleg etanollal, paraffinolajjal készített oldatokban, valamint kenőcsökben fordulnak elő, nagyobbrészt hatóanyagként. Ezek a készítmények, akárcsak a drogok is, általában néhány százaléknyi mennyiségben tartalmazzák az illóolajat. Perorális készítményekben is megtalálhatók mint ízjavítók, a bőrgyógyászati és a kozmetikai készítményekben mint illatosítók (pl. Aetheroleum pro inhalatione, Unguentum nasale, Gutta carminantiva, Gutta cholagoga stb.).

Fizikai tulajdonságaik közül az analitikai műveletek szempontjából oldékonysági, illékonysági viszonyaik, valamint optikai viselkedésük fontos. Vízben általában oldhatatlanok. Az olajokon kívül jó oldószereik a metanol, az etanol, kloroform, különösen pedig a petroléternek pentán frakciója — analitikai szempontból is ezek a lényegesek. Bár az illóolajok forráspontja eléggé magas (200—300° C), tenziójuk mégis már szobahőmérsékleten elég nagy, s rohamosan növekszik a hőmérséklet emelkedésével. Vízgőzdesztillációval igen jól izolálhatók. Sűrűségük általában 1-nél kisebb, kivéve az ismertebbek közül a fahéj-, a szegfűszeg- és a mustárolajat. Optikailag aktívak, s törésmutatójuk viszonylag magas értékű.

Az illóolajok oldékonysági és illékonysági tulajdonságait elsősorban az izolálás és elválasztás műveleteinél használjuk ki. Az optikai viselkedésük (fajlagos forgatóképesség, fénytörés) csak a tiszta készítmények minőségi vizsgálata szempontjából jelentős.

Kémiai módszerekkel az egyes illóolajokat a bennük levő vegyülettípusok funkciós csoportjai alapján lehet meghatározni. Így az alifás, aromás, valamint a mono- és biciklusos hidroaromás *alkoholok* (gerainol, linalool, anisol, mentol, borneol, citronellol stb.) kémiai ellenőrzésének általánosságban használt eljárása a kvantitatív acetilezés (lásd Ph. Hg. VI. I. 3,4. pont 197. old.). A *fenoltípusú* hatóanyagok — timol, anetol, eugenol, karvakrol — mérésére brómozásos eljárások használatosak. Nátrium-hidroxiddal fenolátokká alakítva pedig a nem fenolos vegyületektől könnyen el is választhatók. Néhány esetben vízmentes közegben savként is megtitrálhatók.

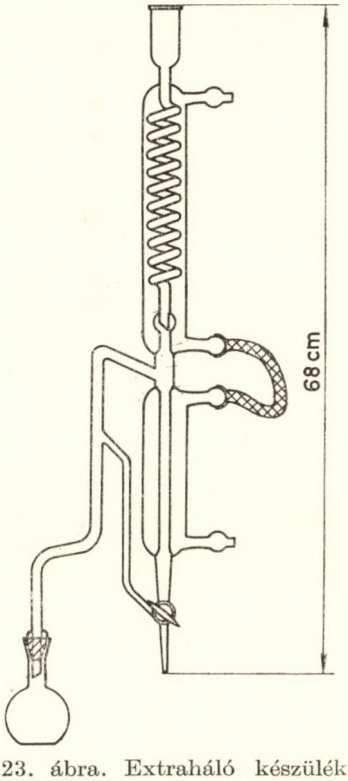
Az illóolajok oxocsoporttal rendelkező hatóanyagai, a különböző *aldehidek* (pl. citronellal, fahéj-aldehid, ánizsaldehid, furfurol), *ketonok* (mentol, karvon, fenchon) esetében a szokásos aldehidmeghatározásokat használják — ilyenek a szulfitaddíción, az oximképzésen alapuló eljárások. E vegyületek oxocsoportjaik révén polarográfiásan is aktívak. A mustárolajat és a hozzá hasonló kéntartalmú illóolajakat kéntartalmuk vagy — a telítetlen származékok esetében (mustárolaj) — a brómaddíció-képességük alapján szokás meghatározni (345 old.).

Az illóolajokban előforduló *savak* (ecetsav, valeriánsav, tiglinsav), valamint *észterek* miatt az illóolaj-ellenőrzésnek tipikus vizsgálati módszerei közé tartozik a savszám és észterszám-meghatározás is. Minthogy az illóolaj-ellenőrzés szabványos módszerei közé tartoznak, ezekre a vizsgálatokra részleteiben nem térünk ki. Helyette a Gyógyszerkönyv megfelelő fejezetére utalunk (lásd Ph. Hg. VI. I. 194—199. old. Illóolajok fejezet 3. pontja.).

## EXTRAKCIÓVAL EGYBEKAPCSOLT ZÁRT KÖRFOLYAMATOS DESZTILLÁCIÓS ELJÁRÁS DROGOK ILLÓOLAJ TARTALMÁNAK IZOLÁLÁSÁRA ÉS MEGHATÁROZÁSÁRA

A drogok illóolajtartalmának meghatározásához mindenekelőtt a drogban levő illóolajat kell izolálnunk. Az illóolaj kinyerésének analitikai szempontból egyik legegyszerűbb lehetősége a vízgőzdesztilláció. A vizes desztillátumból pedig oldószerextrakcióval, pl. pentánnal lehet az illóolajat elkölöníteni a víztől a további vizsgálatokhoz. Mind a vízgőzdesztillációt, mind az extrakciót természetesen úgy kell végigvezetni, hogy ezek a műveletek a kvantitatív analízis követelményeinek megfeleljenek. Ennélfogva mindkét művelet esetében csakis totális izolálásról, kivonásról lehet szó. A vízgőzdesztillációt emiatt — hasonlóan az alkaloidtartalmú drogok extrakciójához — körfolyamatosan működő, zárt rendszerű készülékben kell végezni, s legcélszerűbb a desztillációt egyazon készüléken belül folyamatol oldószeres extrakcióval is egybekapcsolni. E nem könnyű feladatot vis szonylag egyszerűen lehet a 23. ábrán látható készülék segítségével megoldani.

A meghatározásra kerülő és felaprított drogból a szükséges mennyiséget — ez a várható illóolajtartalomtól függően 0,10—0,50 g illóolajnak megfelelő mennyiség — a készülék megfelelő méretű gömblombikjába juttatjuk. (A készülékhez 100 500 ml-es lombikok tartoznak.) Drogok vizsgálatához 3—400 ml-es lombikot használunk, mivel az elegy sokszor habzik. A drogra 50—100 ml vizet öntünk, s kevés horzsakövet szórunk bele. A lombikhoz csiszolattal csatlakozó feltét alsó része lényegében hűtőköpennyel körülvett extrakciós cső, mely visszafolyóhűtőben folytatódik. Az extrakciós cső alul egy T-csapon keresztül csatlakozik a túlfolyó csőhöz. Az extrakciós cső űrtartalma a túlfolyó szintjéig kb. 30 ml. A munka megkezdésekor a csiszolatos feltét extrakciós csövébe a hűtőcsövön át 20 ml vizet és 10 ml pentánt öntünk, majd a csiszolatokat vízzel megnedvesítve, a készüléket a lombikkal összeszereljük. A csiszolatos feltét két hűtőköpenyében — melyek gumicsövön át kapcsolódnak egymáshoz — megindítjuk a hűtést. A spirálhűtő tölcsérszerű tetejére egy-

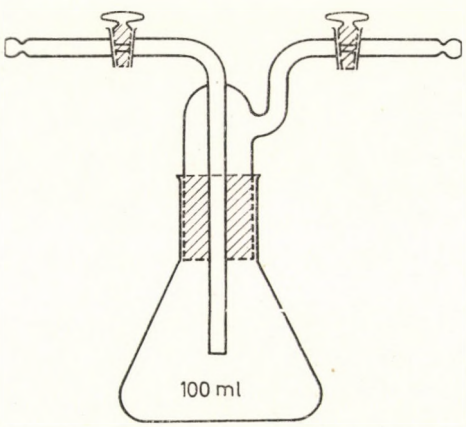



23. ábra. Extraháló készülék illóolajok meghatározásához

furatú dugó segítségével G 3 üvegszűrős tölcsért helyezünk. Az üveglemezt kerek szűrőpapirossal fedjük be, kis vattapamatot rétegzünk még rá, és erre kb. 0,10 g aktív szenet szórunk, melyet szintén kis vattapamattal lazán befedünk. Az aktív szén — mint adszorbens — az illóolaj esetleges elpárolgását akadályozza meg.

Az így összeállított készülék lombikját nyílt lánggal melegítve a vízgőzdesztillációt és az extrakciót megindítjuk. A forralás hatására távozó vízgőz az illóolajat is magával ragadja. A spirálhűtőben mindkettő kondenzál és az alsó hűtőköpennyel körülvett extrakciós csőben levő pentán—víz elegybe csepeg. A lecsepegő illóolaj—víz elegy a pentánrétegen halad át, miközben a pentán az illóolajat kioldja, s az illóolajban elszegényedett víz ismét a lombikba csurog. A folyamatos desztilláció során a pentános fázis illóolajban állandóan dúsul, míg a forralólombikban levő drog és víz fokozatosan elszegényedik. Körülbelül egy órán át tartó desztilláció után a forralást megszakítjuk, s a T-csap megfelelő elfordításával az extrakciós csőben levő pentán—víz elegyet kisebb választótölcsérbe bocsátjuk. A fázisok szétválása után az alsó vizes fázist a hűtőcsövön át visszaöntjük a készülékbe, s még újabb 10 ml tiszta pentánt öntünk a hűtőrendszerbe. Az illóolajtartalmú pentános fázist pedig, vízmentes nátrium-szulfáttal fedett zsírtalan vattapamaton át, a 24. ábrán látható széles szájú lombikba szűrjük, s a szűrőt háromszor 2 ml pentánnal átmossuk. A csiszolatos dugójával befedett lombik súlyát előzetesen mg pontossággal megmérjük.

Ezután újra megindítjuk a vízgőzdesztillációt és a folyamatos extrakciót. Egy óra múlva ismét megszakítjuk a forralást, s a már leírtak szerint a második illóolajtartalmú pentánoldatot is elkülönítjük. Összesen négy órán át négyszer 10—10 ml pentánnal végezzük a vízgőzdesztillációs extrakciós izolálást. Az utolsó desztillációs extrakció befejeztével — mikor már a pentán—víz elegyet is a szokásos módon a választótölcsérbe juttattuk — a hűtőcsőre helyezett aktív szenet tartalmazó tölcsérkén át háromszor 2—2 ml pentánnal is átmossuk a hűtőt, s ezt a mosófolyadékot is a választótölcsérben levő pentán—víz elegyhez csurgatjuk. A fázisok tökéletesebb szétválását ez esetben kevés finoman elporított nátrium-klorid oldásával siettethetjük, mely a vízben még esetleg oldva maradt illóolajnyomokat a pentános fázisba szorítja át. A vizes fázist elöntjük, s az előzőekhez hasonlóan ezt az utolsó pentános oldatot is a gyűjtőlombikba szűrjük, s a szűrőt kevés pentánnal öblítjük.

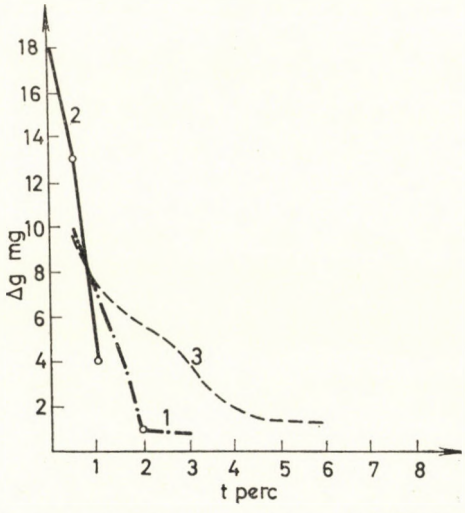



24. ábra. Lombik elszívófeltéttel illóolaj-meghatározáshoz

A drogokból vízgőzdesztillációval és ezt követően pentános extrakcióval kinyert összes illóolaj mennyiségének meghatározására az egyik legegyszerűbb megoldás az illóolaj súly szerinti mérése. Az eljáráshoz a pentánnak az illóolajokénál nagyobb párolgási sebességét használjuk ki. E célból a szélesszájú lombikban (24. ábra) összegyűjtött pentános illóolajoldatból a pentánnak kb. 90%-át (vízfürdőn melegítve a lombikot) óvatosan ledesztilláljuk. A visszamaradt pentán szelektív eltávolítása céljából az ábrán látható csiszolattal csatlakozó lefúvató feltétet helyezzük a lombikra, s a lombikon tömény kénsavas mosón szárított levegőt áramoltatunk át 100—150 ml/perc sebességgel. Midőn a lombikban már csak kevés pentán látható, a szívatást megszüntetjük, a feltétet a lombikról eltávolítjuk. Ezután a dugójával elzárt lombik súlyát analitikai mérlegen mg pontossággal megállapítjuk. További fél percig tartó levegőátszívatás után ismét megszakítjuk a szívatást, és a lombik súlyát az előzőhöz hasonló módon újra megállapítjuk. A 0,5—0,5 percig tartó levegőátszívatást és azt követő súlymérést mindaddig folytatjuk, míg a súlycsökkenés, vagyis az utolsó mérések közti különbség állandóvá válik. Mindaddig, amíg pentán is van jelen, annak igen nagy tenziója folytán az egymást követő mérések közti súlykülönbség igen tekintélyes mértékű, de folyamatosan csökkenő. A pentán utolsó nyomainak eltávozása után most már kizárólag az illóolaj párolgása miatt van — közel állandó értékű, de igen csekély — súlycsökkenés. Az illóolaj mennyiségének meghatározásához a súlymérésnél kapott értékeket grafikusan ábrázolva, meredek lefutású, majd az abszcisszával szinte párhuzamosan futó görbét kapunk. Végleges súlyként azt az értéket fogadhatjuk el, mely után a súlycsökkenés már állandósul (25. ábra, *1* görbe).

Nagyszámú modellkísérlet is bizonyította, hogy az ismertetett mérési eljárás számos illóolaj s néhány illékony vegyület esetében jól használható, s pontossága 1% alatt van. Ilyenek: oleum lavandulae, foeniculi, anisi, carvi, cariophylli, geranii, bergamottae, coriandri, salviae, lavandulae britannicae, millefolii, anethi, menthae piperitae; ezenkívül a kámfor, mentol, timol, fenol, metil-szalicilát, benzilalkohol esetében is lehet az eljárást használni.

Az oleum serpylli, thymi, citri, rosmarini absinthi, juniperi, majorannae tenziója már elég tekintélyes, így az illóolaj egy része már a pentánnal együtt eltávozik, s emiatt 3—20% között ingadozik a




25. ábra. Illóolajok pentános oldatának illékonysági görbéi

veszteség. A súlyveszteséget grafikusan ábrázolva, a grafikonon töréspont nem jelentkezik (25. ábra, *2* görbe).

Viszonylag nagy tenziójuk miatt az ismertetett súly szerinti módszerrel nem mérhető illóolajok mennyiségét is könnyen megállapíthatjuk súlyméréssel, ha a pentánnál lényegesen nagyobb molekulasúlyú illóolajokat aktív szénen adszorbeáltatjuk. Az aktív szénen természetesen a pentánból is fog adszorbeálódni bizonyos mennyiség, de minthogy a pentán deszorpciója időben sokkal nagyobb sebességgel megy végbe, mint az illóolajé, a pentánt sikerül illóolajveszteség nélkül eltávolítani. Az aktív szén adszorpcióképessége és mennyisége természetesen nem közömbös a meghatározás szempontjából. Túl sok adszorbens esetén az aktív helyek annyira telítődhetnek pentánnal, hogy a meghatározási módszerünkkel súlytöbbletet kapunk. Tapasztalat szerint azonban e jelenség mindaddig nem lép fel, míg az illóolaj és a szén súlyaránya 1 : 1. Ha az arányt az aktív szén javára toljuk el, súlytöbbletet kapunk. Általában a kisebb adszorpcióképességű szenek bizonyultak alkalmasabbnak, így pl. az iparban is használatos és korábban gyógyszerként is hivatalos Carbo ligni (hársfaszénpor). Az említett nagy tenziójú illóolajok meghatározása során tehát úgy járunk el, hogy az illóolaj bemérésére szolgáló lombikba (melyhez az elszívófeltét is tartozik) már előre — a várható illóolajtartalommal megegyező mennyiségű — aktív szenet (lehetőleg tiszta faszénport) is mérünk, s erre öntjük az izolált illóolaj pentános oldatát (25. ábra, *3* görbe).

Az ismertetett módszerekkel kapcsolatban hangsúlyozni kívánjuk, hogy ezek mindenekelőtt drogok összes illóolajtartalmának meghatározására szolgálnak. Ugyanezzel a metodikával állapíthatjuk meg illóolajok esetében azok tiszta és még el nem gyantásodott illóolajtartalmát, mivel a vízgőzdesztilláció alkalmával csakis a tiszta illóolaj távozik. Itt jegyezzük meg, hogy a leírt vízgőzdesztilláló berendezés akár a kissé már gyantásodott illóolajok regenerálására is felhasználható.

## ILLÓOLAJOK, VALAMINT MENTOL MEGHATÁROZÁSA KENŐCSÖKBEN, OLAJOKBAN

Az előzőkben ismertetett vízgőzdesztillációs illóolaj-meghatározást kenőcsök, olajok esetében sajnos nem lehet használni, mivel kismértékben ugyan, de ezek is illékonyak vízgőzzel. A kámforos linimentumból — miként ennek részleteit már ismertettük — pentános extrakcióval tökéletesen kinyerhető a sztearinszappan mellől a kámfor és az illóolajok. A pentános oldat kámfor- és illóolajtartalmát az előzőkben leírt súly szerinti módszerrel együttesen mérhetjük. Ezt követően az oximkondenzáción alapuló kámformeghatározást eredményesen alkalmazhatjuk, mivel a linimentumokban többnyire lavandulaolaj van. Utóbbinak a linalil-acetát a fő alkotórésze, s ez észtervegyület lévén, aktív oxocsoporttal nem rendelkezik.

Az illékony anyagokat tartalmazó kenőcsökben, olajokban többnyire a mentol szokott hatóanyagként előfordulni (orrolajok, orrkenőcsök stb.). A mentolnak — mint alkoholos csoporttal rendelkező hidroaromás vegyületnek — egyik gyakori meghatározási módja az acetilálás. Mentolos olajok, kenőcsök esetében célszerű előzetes vízgőzdesztillációval a kenőcs-alap-

anyag, paraffinolaj stb. zömétől megszabadulni. A pentános kivonat ez esetben a mentolon kívül az átdesztilláló kevés kenőcsanyagot is tartalmazza. Tekintettel arra, hogy az említett gyógyszerféleségekben általában kis mennyiségben van a mentol, az acetilezésen alapuló és általánosan használt meghatározás helyett (részleteit lásd Ph. Hg. VI. 3,4. 197. old.) annak némileg módosított félmikrováltozatát használhatjuk.

A meghatározáshoz 0,05—0,10 g mentoltartalomnak megfelelő kenőcsöt, olajat használunk fel, s ezt az illóolajaknál leírt vízgőzdesztillációnak vetjük alá. A kapott pentános oldatból — mely a kenőcs mentoltartalmának egész mennyiségén kívül kevés kenőcsanyagot is tartalmaz — a pentán kétharmadát ledesztilláljuk. A visszamaradt pentános oldatot olyan 50—60 ml térfogatú acetiláló lombikba öblítjük, melybe a mintegy 0,5—1 ml-nyi ecetsavanhidrid-piridin-reagenst előzőleg már súly szerint bemértük. A reagensben az ecetsavanhidrid és a piridin aránya 1 : 3. A visszafolyó hűtőcsővel ellátott acetiláló lombikot forró vízfürdőbe merítjük. Mintegy 30 perc eltelte után a hűtőcsövön keresztül 5 ml vizet csurgatunk a lombikba, s 10 percig melegítjük. Ez idő elegendő a visszamaradt ecetsavanhidrid hidrolízisére. Lehűlés után a hűtőt eltávolítjuk, s az acetilálás után visszamaradt és ecetsavvá hidrolizált ecetsavanhidrid mennyiségét 0,1 n nátrium-hidroxid-oldattal — α-naftoftalein indikátort használva jelzőként — megtitráljuk. Az acetiláláshoz pontosan kimért acetiláló reagens hatóanyagtartalmát, párhuzamos méréssel üres kísérletben állapítjuk meg. Azonos bemérések esetében a két párhuzamos mérésre elfogyott mérőoldat ml-einek különbsége egyenlő a mentollal egyenértékű ecetsav mennyiségével. Egyenértéksúly = molekulasúly.

IRODALOM

1. Schulek, E.—Wolstadt, R.: Die titrimetrische Bestimmung des Camphers- (und des Hexetons) in Arzneigemischen. Z. Anal. Chem. **104,** 183 (1936). — 2. Wolstadt R.: A kámfor (és hexeton) titrimetriás mérése gyógyszeres készítményekben Magy. Gyógysz. Tud. Társ. Ért. (Acta Pharm. Hung.) **11,** 257 (1935). — 3. Schulek E.—Boldizsár I.: Illóolajok meghatározása. Nem publikált kézirat. — 4. Schulek E.: Gyógyszerészi chemiai vizsgáló módszerek. „A Magyar Gyógyszerkönyv IV. kiadásának ismertetése". Magy. Gyógysz. Tud. Társ. kiadása, Budapest 1934. 85—115. old. — 5. Szakácsné Pintér M.: Adatok az illóolajok analitikájához. Doktori értekezés. Eötvös Loránd Tudományegyetem, Budapest 1961. — 6. Schulek, E.—Szakács-Pintér, M.: Die gravimetrische Bestimmung flüchtiger Bestandteile in Drogen und pharmazeutischen Präparaten. Ann. Univ. Sci. Eötvös Sec. Chim. **2,** 599 (1960). — 7. Schulek, E.—Bayer, I.: Zur Frage der Senfölbestimmung. Arzneimittel Forschung **2,** 400 (1952).

## A KARBOXILCSOPORTÚ VEGYÜLETEK (SZERVES SAVAK) MEGHATÁROZÁSA

A gyógyszerként használt szerves savak analitikája többnyire funkciós csoportjukra, a karboxilcsoportra (—COOH) épül, mely egyaránt jellemző az alifás és aromás savakra.

Az *alifás karbonsavak* (zsírsavak) általában jóval gyengébb savak a szervetlen savaknál. Savi disszociációjukat a karboxilcsoporthoz kapcsolódó alkilcsoport jellege sokban befolyásolja, mert az alkilcsoportok protonszívó hatása folytán a savi disszociáció mértéke lecsökken. Legszembetűnőbb példa a hangyasav és ecetsav disszociációja közti egy nagyságrendnyi különbség ($K_{HCOOH} = 1{,}8 \cdot 10^{-4}$, $K_{CH_3COOH} = 1{,}8 \cdot 10^{-5}$). Az alkilcsoport szénatomszámának növekedésével a savi disszociációk közti különbség fokozatosan elhalványul, s a homológ-sor további tagjai gyakorlatilag azonos erősségű savak.

Az *aromás karbonsavak* közül az egybázisú savak az ecetsavnál valamivel jobban disszociálnak. A savak erőssége szintén sokban függ az aromás gyűrű egyéb szubsztituenseitől. Így az orto-helyzetű metilcsoport, az orto-, meta- és para-helyzetű halogénszubsztituensek, nitrocsoportok, továbbá az orto-helyzetű OH-csoportok növelik a karboxilcsoport savi disszociációját. Ezzel szemben a metoxi- és az aminocsoportok, valamint a nitrogéntartalmú heterociklusos mag is csökkentik a savi disszociációt. Ismeretes továbbá az is, hogy ha ugyanazon az aromás magon több karboxilcsoport is van, úgy az illető sav első savi disszociációs állandójának értéke a karboxilcsoportok számával növekszik, míg az utolsó savi disszociációs állandó értéke csökken.

A gyógyszeranalízisben az egyszerűbb *alifás savak* közül az ecetsav, triklór-ecetsav, borkősav, citromsav, tejsav, valamint az oxálsav, illetőleg sóik fordulnak elő. A több szénatomszámú alifás savak közül a különböző telített és telítetlen zsírsavak említésre méltók. Utóbbiak főként mint a lágy gyógyszerformák nélkülözhetetlen alapanyagainak alkotó vegyületei jelentkeznek — legyenek ezek akár savak (sztearin), akár zsírsavas észterek. Zsírsavakkal találkozhatunk még az alkaloid-analízisben is, főleg magvak vizsgálata során. Ezek sokszor igen megnehezítik az analitikus munkáját.

Az egyszerűbb *aromás karbonsavak* között több gyógyszer is szerepel. Ezek tulajdonképpen a benzoesav különböző oxi-, illetve aminoszubsztituensei: pl. benzoesavas nátrium, szalicilsav és sói, acetil-szalicilsav és sói, p-oxi-benzoesav és sói, p-amino-benzoesav, s utóbbinak főleg észterei (helyi érzéstelenítők), p-amino-szalicilsav és sói. Az aromás karbonsavak egyik legbonyolultabb csoportját alkotják az ún. csersavak. A heteroaromás karbonsavak közt a nikotinsav és amidjai említésre méltók. Kondenzált gyűrűs karbonsavak: a közismert fenil-kinolin-karbonsav (fenil-cinchoninsav), illetve sói és észterei, továbbá a már sokkal bonyolultabb szteránvázas karbonsavak, mint a dehidrokolsav és a kolsav.

## A KARBOXILSZÁRMAZÉKOK MEGHATÁROZÁSÁNAK LEHETŐSÉGEI

A gyógyszerként használatos egyszerű *alifás karbonsavak* és készítményeik ellenőrzésére az esetek nagy részében azok közvetlen *acidimetriás titrálása* elegendőnek bizonyul. E vízben jól oldódó, viszonylag kellő mértékben disszociáló savak közvetlen acidimetriás titrálásának a feltételei

biztosítottak. A mérések részletei a gyógyszerkönyvekben, kézikönyvekben könnyen megtalálhatók.

Az oxi-karbonsavak közül a *tejsav* ellenőrzésében a közvetlenül megtitrálható savtartalmon túl a „szabad" és „összes" tejsavtartalmának — tehát a laktiltejsav mennyiségének — a meghatározása is a gyógyszerkönyvek szokásos vizsgálati előírásai között található.

A vízmentes oldószerek (absz. metanol, piridin) és *vízmentes sav mérőoldatok* — pl. nátrium-metilát — segítségével a vízben rosszul oldódó, valamint a vízben gyengén disszociáló savak közvetlen acidimetriás meghatározása is lehetővé vált. E módszereknek a gyógyszervizsgálatban főként a különböző proton-donor képességű vegyületek közvetlen gyors meghatározása ad jelentőséget. Ez esetben is hangsúlyozni kívánjuk, hogy a vizsgálati minták vízmentesek legyenek, tehát a kristályvíztartalmú anyagok jelenléte szintén zavar. Az eredmények értékelésénél nem lehet figyelmen kívül hagyni, hogy a vizes oldatban való közvetlen titrálásokhoz hasonlóan ezek a módszerek is legtöbbször csak összes savtartalmat adnak, illetőleg mindenfajta savmérés csak annyira szelektív, amilyen mértékű szelektivitást az alkalmazott oldószer (pl. differenciáló oldószerek) és a végpont jelzésére használt — akár vizuális, akár műszeres — indikáció a különböző mértékben disszociáló savak esetében biztosít. (Ugyanez a megállapítás természetesen a különböző báziserősségű bázisok mérésére is érvényes.) Savak vízmentes közegben végezhető méréseinek részleteit illetően Gyenes I.: Titrálás nemvizes közegben című könyvére utalunk.

Az acidimetriás mérésen kívül *redoxifolyamatok* is felhasználhatók egyes alifás savak meghatározására. Így a borkősavnak citromsav melletti szelektív meghatározásával — mely a perjódsavas oxidáció hatására képződő aldehid mérésén alapszik — a karbonilcsoportú vegyületek analitikája keretében már foglalkoztunk (293. old.). Az oxálsavat és sóit az esetek legnagyobb részében oxidálhatóságuk alapján lehet mérni. E meghatározások a klasszikus analitika közismert módszerei közé tartoznak. Redukáló tulajdonságú a hangyasav is, ezért higany(II)-kloriddal, brómmal, bróm-monokloriddal szén-dioxiddá lehet oxidálni.

A karboxilcsoportnak szén-dioxiddá való oxidációja, a *dekarboxilozás*, szintén az analitikailag értékesíthető folyamatok közé tartozik, bár alifás savaknál ez csak viszonylag erélyes beavatkozásra megy végbe. A dekarboxilozáson alapuló analitikai eljárások legszelektívebb formája, midőn a képződött szén-dioxid mennyiségét határozzuk meg. Metodikai szempontból viszont éppen ez a legkényesebb műveletek egyike. A szén-dioxid kvantitatív megkötése, főleg ha azt egyszerű mérési módszerrel kívánjuk egybekapcsolni, számos tényező folytán csak különleges technikával oldható meg. Az eddigi tapasztalatok alapján a dekarboxilozáskor képződő szén-dioxidot az ún. buborékmentes desztillációs technikával lehet ismert töménységű bárium-hidroxid-oldatban kvantitatíve felfogni, illetve meghatározni. E módszer részleteivel e fejezet keretében külön is foglalkozunk.

Az alifás savak egyéb reakciói közül az analitika számára még az *észterképződés* nyújt lehetőséget. Általában a reakció során termelődött víz akvametriás mérésével — éspedig többnyire a Karl Fischer-féle eljárással — követhető e reakció. Természetesen már az eljárásból is adódik

— de nem árt erre külön is felhívni a figyelmet —, hogy ezek meglehetősen kényes módszerek, mivel a legkisebb idegen nedvesség is nagy eltéréseket okozhat.

A szintézisben és szerkezetkutatásban használatos egyéb reakciók — mint a sav-klorid-képződés, továbbá a lánchosszabbító és az ún. lebontásos reakciók — analitikai célokra jelenleg még nem kihasználható folyamatok.

*Az alifás savak extrakciós elválasztása*, kioldása csakis a vízben rosszul oldódó hosszabb szénláncú zsírsavak meghatározásához használható. Az egyszerűbb alifás savak ugyanis eléggé polárosak, s így vízben jól oldódnak. Az extrakciós elválasztáshoz oldószerként a petroléter (pentánfrakció), valamint a szén-tetraklorid, kloroform, esetleg az etiléter jöhetnek számításba a vízzel nem elegyedő oldószerek közül.

Az *aromás karbonsavak* általában jóval rosszabbul oldódnak vízben, mint az alifások, s emiatt vizes oldatban *acidimetriásan* közvetlenül többnyire meg sem titrálhatók. Általában 50%-os etanol—víz elegyben oldva szokták közvetlenül titrálni vizes nátrium-hidroxid mérőoldattal, miként ez a gyógyszerkönyvek módszereinél is látható (pl. szalicilsav, fenil-cinchoninsav, p-amino-szalicilsav).

Az alifás és az aromás karbonsavak közvetlen acidimetriás meghatározása ugyan a közismert módszerek közé tartozik, mégis szükségesnek tartjuk ezekkel kapcsolatban egy lényeges jelenségre a figyelmet felhívni. E vegyületek vizes oldatban gyenge savak, tehát az acidimetriás titrálás végpontja a lúgos tartományba esik, ahol az indikátor működését a szén-dioxid már erősen zavarja. A *karbonátmentes nátrium-hidroxid mérőoldat* igen lényeges. Különösen fontos a szén-dioxid-mentes közeg és a levegő szén-dioxidjának távoltartása az olyan esetekben, midőn ismert fölöslegben reagáltatott lúg fölöslegét mérjük vissza fenolftalein mellett. Mindennapos példája ennek az esetnek a laktiltejsav, illetőleg az acetil-szalicilsav meghatározása. Ezekben az esetekben teljesen megbízható eredményeket csak akkor kapunk, ha karbonátmentes lúggal és szén-dioxid-mentesre kiforralt és lehűtött vízzel dolgozunk. Emellett célszerű még a lúgos oldatra kevés desztillált pentánt rétegezni, vagy pedig nátronmeszes csővel lezárt lombikban kell lehűteni a meleg lúgos oldatot (lásd Ph. Hg. VI. I. 103. old. 2., és II. 400. old. r.).

Az aromás savak *vízmentes* oldatban való *meghatározásakor* ugyanazoknak az elveknek kell érvényesülnie, melyeket az alifás savakra vonatkozóan megjegyeztünk.

A *dekarboxilozás* az aromás savak vizsgálatának elég gyakori módszerei közé tartozik, hiszen a reakció már sokkal enyhébb behatásokra is végbemegy. A könnyű dekarboxilozódás egyik tipikus példája a p-amino-szalicilsav, mely híg kénsavval forralva kvantitatíve dekarboxilozódik. Aromás oxi- vagy amino-karbonsavak különösen brómozás hatására szintén dekarboxilozódnak, főleg ha a karboxilcsoporttal szubsztituált helyre a halogénszubsztitúció irányítottsága is adva van. Tipikus esetei ennek az orto- és p-oxi-benzoesavak brómozásos reakciói tribróm-fenollá, melynek velejárója az orto-, illetőleg para-helyzetű karboxilcsoport leszakadása is.

E reakciókkal a brómozásos eljárásokkal foglalkozó fejezetben részletesen is foglalkozunk (349 old.). Az említett vegyülettípusokat ugyanis többnyire brómozásos módszerekkel szokták ellenőrizni.

Az *aromás karbonsavak extrakciós elválasztása*, izolálása a gyógyszerellenőrzés mindennapos módszerei közé tartozik, hiszen e savak oldékonysági viszonyai kifejezetten kedveznek az éteres, kloroformos kirázásos elválasztásoknak. A szalicilsavat (sőt lúgos dezacetilálás után az acetil-szalicilsavat is) a legtöbbször sósavval vagy kénsavval megsavanyított oldatból éteres kirázással szoktuk elválasztani a gyógyszeres keverékekből. Az oldószer elpárologtatása után a szalicilsav mennyiségét akár súlyméréssel is megállapíthatjuk. E megoldás, miként az alkaliodtartalmú gyógyszerkészítményekkel kapcsolatban néhány példán be is mutattuk (kodein—acetil-szalicilsav, morfin—acetil-szalicilsav stb. 238 old.), bőséges alkalmazási lehetőséget nyújt, különösen a magisztrális készítmények vizsgálatához.

## ZSÍRSAVAK EXTRAKCIÓS ELVÁLASZTÁSA ÉS MEGHATÁROZÁSA „SZAPPANSZESZEKBEN"

Az alifás karbonsavak oldószeres extrakciós elválasztására főként a különböző zsírsavakat tartalmazó készítmények esetében kerülhet sor a gyógyszervizsgálatban. Ilyen feladat a gyógyszeres szappanok (sapo stearini), a ma is használatos szappanszeszek, linimentumok (Spiritus saponatus, Linimentum ammoniatum), valamint más hasonló összetételű készítmények ellenőrzése.

A meghatározáshoz a vizsgálandó gyógyszeres *szappankészítményekből* (sztearinszappan, káliszappan, szappanszesz, glicerines végbélkúp, káliszappanszesz) 0,30 g zsírsavnak megfelelő mennyiséget mérünk 150—200 ml-es Erlenmeyer-lombikba. A szappanokat, glicerinkúpot kb. 5 ml vízben oldjuk. A szappanszeszből a szeszt és az illóolajat először vízfürdőn elűzzük, majd a visszamaradt szappant 1 ml vízben oldjuk. A vizes szappanoldatot — kis lakmuszpapír szeletkét használva jelzőként — 2 m kénsavval megsavanyítjuk (kb. 1 ml szükséges), és 100 ml petroléterrel (fp. 40°—50°) elegyítjük. A lombikot jól záró parafadugóval bedugva, az elegyet alaposan összerázzuk. A megsavanyított oldatban szabaddá vált zsírsavak ekkor a petroléteres fázisba mennek át. A vizes fázis megkötése céljából annyi finomra porított vízmentes nátrium-szulfátot szórunk a lombikba, hogy a petroléteres oldat tisztán átlátszó legyen. A vízmentesített petroléteres zsírsavoldatot vízmentes nátrium-szulfáttal fedett és előzetesen petroléterrel tökéletesen zsírtalanított vattapamaton ismert súlyú lombikba szűrjük. A lombikban visszamaradt nátrium-szulfátot még 3-szor 5—10 ml petroléterrel kimossuk, és ezeket a részleteket is a petroléteres oldathoz szűrjük. Ezután a zsírsavról a petroléter zömét ledesztilláljuk, majd vízfürdőn a petroléter utolsó nyomait is elűzzük. A zsírsavat 50—60°-on állandó súlyig szárítjuk, és mennyiségét súlyméréssel megállapítjuk. (Sztearinsavas készítményeknél 100°-on is száríthatjuk a zsírsavat.)

Az *ammóniás olajemulzió* (Linimetum ammoniatum) már a vízfürdő hőmérsékletén is elbomlik. Ezért e készítmény zsírsavtartalmát egyszerűen úgy határozzuk meg, hogy az ismert súlyú lombikba mért mintegy 3—4 g-nyi mintát 3—5 ml 96%-os etanollal vízfürdőn melegítjük, és levegő befúvásával siettetjük az ammónia eltávozását. Az etanol elpárolgása után újabb 3—5 ml 96%-os etanolrészletekkel ezt a műveletet még két ízben megismételjük. A visszamaradt zsírsavat. olajsavat állandó súlyig szárítva megmérjük.

Valamennyi esetben ellenőrzésként a súly szerint megmért zsírsavat kevés fenolftaleinre nézve semleges propanolban oldva, 0,1 n nátronlúggal is megtitrálhatjuk. Ez utóbbi és a súly szerinti mérés adatai alapján egy átlagos molekulasúllyal számolva, azt is meg lehet állapítani, hogy a szappankészítmény tartalmazott-e el nem szappanosított zsírsavat is.

*Az ammóniás olajemulzió összes ammóniatartalmának* meghatározásához 100 ml-es mérőlombikba 5 ml 2 m kénsavat és 5 ml petroléter öntünk, és súlyát mg pontossággal megmérjük, majd kb. 1 g mintát mérünk be. A lombik tartalmát jól összerázzuk, majd annyi desztillált vízzel elegyítjük, hogy az alsó vizes fázis a jelig érjen. A lombik nyakában a jel fölött összegyűlt petroléteres oldatot leszívatjuk, s a vizes fázist száraz redős papírszűrőn megszűrjük. E szűredék 10,00 ml-es részletét a Kjeldahl-féle nitrogénmeghatározáshoz használt desztilláló készülék lombikjába mérjük, és az ammónia mennyiségét meghatározzuk (193. old.).

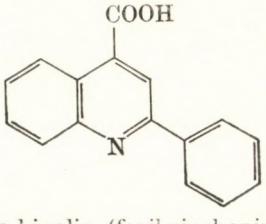
Itt jegyezzük meg, hogy egyes esetekben az említett szappanszeszek *alkálitartalmát* is célszerű meghatározni. Az alkálitartalom meghatározásához a bórsavas ömlesztéses módszert használjuk. Ennek megfelelően a 2—3 g-nyi szappanszeszt kb. 50 ml-es platina tálban szárazra pároltatjuk, majd a kiszárított maradékot óvatosan elszenesítjük. A maradékot kis üvegpisztillussal elporítjuk, 0,20—0,25 g alkálimentes bórsavval elkeverjük, majd vörös izzáson megömlesztjük. A kihűlt olvadékot vízzel oldjuk, és kis papírszűrőn titrálólombikba szűrjük. (Az oldáshoz, szűréshez, átöblítéshez összesen mintegy 20—30 ml vizet használunk.) A kis papírosszűrőt a szenes maradékkal a platina tálban elhamvasztjuk, kiizzítjuk, s egy csepp metilvörössel megfestett, mintegy 20—30 ml vízzel kis részletekben ezt az izzítási maradékot is az oldathoz öblítjük. (Amikor a platina tálba öntött mosóvízrészlet már megtartja piros színét, akkor ott már nincsen alkálitartalmú maradék.) A titrálólombikban összegyűjtött oldat alkálitartalmát 0,1 n sósavval a szokásos módon megtitráljuk.

## SZALICILSAV ÉS SZÁRMAZÉKAINAK ELVÁLASZTÁSA FENIL-CINCHONINSAVTÓL

Gyári és magisztrális gyógyszerkészítményekben egyaránt előfordulnak a fenil-cinchoninsav (acifeno-kinolin, 2-fenil-kinolin-4-karbonsav) mellett közel azonos mennyiségben nátrium-szalicilát vagy az acetil-szalicilsav,

vagy utóbbinak kalciumsója (pl. Pulvis antirheumaticus, Acitophosan, Tofamid stb.). Megtalálhatók ezenkívül a kinin, hexametilén-tetramin, továbbá a tablettázott készítményeknél a szokásos ízesítő és tablettázó segédanyagok is. A két karbonsav éterrel természetesen együtt oldódik ki, ami savas közegben a kininsók mellől az elválasztást ugyan biztosítja, de a két vegyületet így nem tudjuk egymás mellett meghatározni. A jódozásos és brómozásos reakciókban nincs olyan mértékű különbség a két vegyület viselkedésében, mely a szelektív meghatározást biztosítaná. A hexametilén-tetramint is tartalmazó készítmények ellenőrzése további nehézséget jelent. A feladat tehát a szalicilsav és fenil-cinchoninsav elválasztása, mivel az acetil-szalicilsavat előzetes lúgos forralással általában szalicilátra és acetátra szoktuk elbontani.

A szalicilsav és fenil-cinchoninsav oldékonysági viszonyait tekintve, két lehetőség kínálkozik az elválasztásra. Az egyik a vízben való oldékonysági különbségen alapul. A szalicilsav a fenil-cinchoninsavhoz képest vízben elég jól oldódik, mivel 1 g oldására 13—15 ml forró víz elegendő, míg a fenil-cinchoninsav 1 g-ját is csak közel 2000 ml forró víz képes oldani. Az elég tekintélyes oldékonyságbeli különbség alapján közel 100°-os forró vízzel a szalicilsavat ki is tudjuk oldani. Analitikai pontosságot e módszerrel úgy tudunk elérni, ha a két savat frissen kicsapott állapotban visszük szűrőre (papiros- vagy üvegszűrő), mivel a lúgos oldatból frissen kiválasztott savak oldékonyságbeli különbsége még nagyobb. Az elválasztást forrón kell végezni, ami a műveleteket kissé megnehezíti.




(1)

acifeno-kinolin (fenil-cinchoninsav)
2-fenil-kinolin-4-karbonsav

Egyszerűbb megoldás a két vegyület szerkezeti különbségén alapuló extrakciós elválasztás. A fenil-cinchoninsav a vegyület kinolingyűrűjének heteronitrogénje folytán — ellentétben a szalicilsavval — kettős jellemű vegyület. Karboxilcsoportja révén savként, a heteronitrogén protonfelvevő képessége folytán viszont bázisként is viselkedhet. A heteronitrogén protonálódása természetesen csak elég magas savkoncentrációnál következik be. Ennek eredményeként kb. 15%-os kénsavas oldatban a vízben egyébként oldhatatlan fenil-cinchoninsav újra feloldódik. E kénsavas oldatból órák múlva, 30—40%-os kénsavas oldatból azonban néhány perc elteltével sárga színű, savban és *éterben is oldhatatlan* acifeno-kinolinium-szulfát-csapadék válik ki (op. 258—260°, 1 súlyrészt 41900 s. r. éter old). Az említett kénsavtartalmú oldatban a szalicilsav szintén a csapadékfázisban lesz. A csapadékban levő szalicilsavat viszont — és ez az elválasztás lényege — éterrel kvantitatíve ki tudjuk rázni a kénsavas oldatban vissza-

maradó acifeno-kinolinium-szulfát mellől. Az elválasztás menetét az alább következő Vázlat tünteti fel, a részleteket pedig a továbbiakban ismertetjük.

## VÁZLAT

acetil-szalicilsav, fenil-cinchoninsav, kininium-klorid, valamint tablettázó- és ízesítőanyag-tartalmú készítmény elválasztására

*Oldás lúgos közegben vízzel:*

- *a vizes oldatban*: szalicilát, fenil-cinchoninát
  - *Kirázás kloroformmal:*
    - *a vizes oldatban*: szalicilát, fenil-cinchoninát
      - *Savanyítás kénsavval:* 38—40% kénsavtartalomig
        - *a csapadékban*: szalicilsav, fenil-cinchoninium-szulfát
          - *Kirázás éterrel:*
            - *az éteres oldatban*: szalicilsav
              - *Meghatározás:* bromatometriás eljárással
            - *a csapadékos vizes elegyben*: fenil-cinchoninium-szulfát
              - *Oldás lúggal:* oldatban fenil-cinchoninát
                - *Savanyítás:* a csapadékos elegyben fenil-cinchoninsav
                  - *Kirázás éterrel:* *az éteres oldatban*: fenil-cinchoninsav
                    - *Meghatározás:* acidimetriás méréssel
    - *a kloroformos oldatban*: kininbázis
      - *Meghatározás* alkáli-acidimetriás titrálással
- *a csapadékban*: kininbázis

A meghatározáshoz kb. 0,20—25 g acifeno-kinolinnak és 0,40—0,50 g nátrium-szalicilátnak vagy acetil-szalicilsavnak megfelelő mennyiséget használunk fel a gondosan elporított készítményből. Legcélszerűbb lúgos oldatot készíteni, mert így egyrészt az acetil-szalicilsav is dezacetilálódik, ha pedig kininsó is volna jelen, úgy azt a lúgos elegyből kloroformmal rögtön ki is tudjuk rázni.

A lúgos oldat térfogata 10 ml-nél több ne legyen. A bázikus komponenseket általában 3-szor 5—5 ml kloroformmal tudjuk eltávolítani.

Az alkaloidok analízisénél részletesen is leírt extrakciós elválasztás szempontjait szem előtt tartva, az egyesített kloroformos oldatokat még 3-szor 2—2 ml gyengén lúgos vízzel visszarázzuk, s ezt a lúgos mosófolyadékot is a vizes fázissal elegyítjük. (Az össztérfogat így 16 ml lesz.) E lúgos oldatot — mely most már csak a szalicilátot és az acifeno-kinolinátot tartalmazza — óvatos rázogatás közben cseppenként a kétszeres térfogatának megfelelő mennyiségű 50%-os kénsavval elegyítjük. A fokozatosan kénsavassá váló oldatból először a szalicilsav és az acifeno-kinolin csapódik ki, majd a kénsavkoncentráció növekedésével az acifeno-kinolin oldódik, végül mint acifeno-kinolinium-szulfát sárga csapadékként ismét kiválik. (A csapadék kiválását rázogatással siettetjük.) Az oldat kénsavtartalma ekkor eléri az optimális 38—40%-ot. A csapadékos elegyet kb. fél óráig állni hagyjuk, majd 15—20 ml éterrel a szalicilsavat az acifeno-kinolinium-szulfát mellől kirázzuk.

A különvált alsó vizes fázist nagyobb (250—300 ml-es) lombikban fogjuk fel (pár cseppet az éteres fázisból is utána engedve), míg az éteres oldatot zsírtalanított vattapamaton át száraz lombikba szűrjük. A csapadékos kénsavas oldatot ismét a rázótölcsérbe öntjük, de a lombikot nem kell utánaöblíteni. A savas elegyet a második 15—20 ml éterrészlettel is kirázzuk, éspedig úgy, hogy az étert előbb a kénsavas oldatot tartalmazó lombikba, s onnan a rázótölcsérbe öntjük. A kirázásos elválasztást most is az előbbiek szerint végezzük, s még háromszor megismételjük (tehát összesen ötször 15—20 ml éterrel rázunk ki).

A *szalicilsavat tartalmazó* éteres oldatból az éter zömét (kb. 20 ml térfogatig) ledesztilláljuk, majd kb. 20—30 ml lúggal elegyítjük, s a lúgos szalicilátoldatból az éter utolsó részleteit is vízfürdön eltávolítjuk. A továbbiakban a szalicilsav mennyiségét bromatometriás titrálással állapítjuk meg. Egyes esetekben — különösen ha nagyobb mennyiségű fenil-cinchoninsavat tartalmazó mintákat vizsgálunk — előfordulhat, hogy az éteres szalicilsavoldat betöményítésekor az éter megzavarosodik az átoltódott fenil-cinchoninsavtól, mely általában legfeljebb 0,5—1%-a a fenil-cinchoninsav teljes mennyiségének. Ilyenkor az éteres oldatot kis zsírtalanított vattapamaton átszűrve és vízmentes éterrel átmosva használjuk fel a már említett méréshez.

Az *acifeno-kinolinium-szulfátot tartalmazó* kénsavas elegyet a 250—300 ml-es lombikban 15—20%-os nátronlúggal semlegesítjük. A lúg első részleteivel előbb a rázótölcsért, a vattaszűrőket öblítjük át, s az onnan feloldódott acifeno-kinolátot így kvantitatíve a kénsavas oldattal tudjuk elegyíteni. A kénsavas oldat a semlegesítéskor erősen felmelegszik, így ezt hűteni kell. A lehűtött lúgos oldatot nagyobb választótölcsérbe öblítjük. (Az oldat térfogata 200 ml-nél ne legyen több.) Ezután kis lakmuszpapiros szeletkét használva jelzőként, a lúgos oldatot n kénsavval megsavanyítjuk. A pelyhes csapadékként kiváló fenil-cinchoninsav éterben jól oldódik, s így 4—5-ször 15—20 ml éterrel a szokásos módon már kvantitatíve ki tudjuk rázni. (Az utolsó kirázás után kapott éteres oldat kis részletét óraüvegen elpárologtatva, a tökéletes kirázást könnyen ellenőrizhetjük.) Az egyesített éteres

oldatot kétszer 5—5 ml vízzel kirázva tisztítjuk meg az esetleg magával ragadott savtól, majd ezt a mosóvizet még 2—3-szor 5—5 ml éterrel visszarázzuk, s ezeket az éteres részleteket is az éteres oldathoz öntjük. A fenil-cinchoninsavról az éter zömét (mintegy 10 ml-ig) ledesztilláljuk, s az éter utolsó részleteit hidegen, levegő átfúvatásával űzzük el. A szárazmaradékot fél órán át 130°-on szárítjuk, s a fenil-cinchoninsavat fenolftalein mellett semlegesített etanolban oldva, lúggal közvetlenül megtitráljuk.

Acetil-szalicilsavat tartalmazó készítményeknél az éteres fenil-cinchoninsav-oldat kevés ecetsavat is tartalmaz. Ezért ilyen minták analízisekor az éter elűzése után kapott szárazmaradékot 2 órán át szárítjuk 130°-on.

## SZALICILSAV MEGHATÁROZÁSA KOLLEMPLASZTRUMBAN

A szalicilsavat tartalmazó kaucsuktapaszok szalicilsavtartalmának meghatározására a szalicilsavval együtt kioldódó különböző kísérőanyagok (gyanták, zsírsavak stb.) miatt sem az acidimetriás, sem a bromatometriás mérés nem vezet célra. Az egyetlen lehetőség a fotometriás mérés, melyhez a szalicilsav vas(III)-mal képezett színes komplexe használható fel. Az ibolyásvörös színű komplex abszorpciós sávja a látható fény tartományára esik, s így a szerényebb igényű színszűrős fotométerek is felhasználhatók. A szalicilsavat — éppen a zsírsavak, gyantasavak miatt — egészen híg sósavval (0,01 n) oldjuk ki melegítéssel, s hogy az oldódást meggyorsítsuk, a meglehetősen viszkózus tapaszanyagot a híg sósavval együtt kloroformmal is melegítjük, ami ugyan elpárolog közben, de a vizes oldat így könnyebben oldja ki a szalicilsavat.

A meghatározáshoz kb. 0,01—0,02 g szalicilsavtartalomnak megfelelő tapaszmennyiséget (mullszövettel együtt mérve) használunk fel. Ezt kisebb (25—50 ml-es) főzőpohárban 5—8 ml kloroformmal először óvatosan rázogatjuk, majd 10—12 ml 0,01 n sósavval elegyítjük, vízfürdőre tesszük, s a kloroformot elűzzük. A sósavas vizes oldatot lehűtés után kis nedves vattaszűrőn 100 ml-es mérőlombikba szűrjük. Ezt a kivonási műveletet még 4—5-ször megismételjük, s ezeket a vizes oldatrészleteket is a mérőlombikba szűrjük, majd a lombikot 0,01 n sósavval jelig töltjük.

A szalicilsavas vas(III)komplex spektrofotometriás kiértékeléséhez a reagensként használt vas(III)-klorid-oldat koncentrációjától függően az alábbi két megoldás használható.

1. Az előkészítő eljárás során kapott törzsoldat 20,00 ml-es részletét 100 ml-re hígítjuk. Az így kapott törzsoldat 50,00 ml-es részletéhez 1,00 ml 54%-os vas(III)-klorid-oldatot elegyítünk, majd a keletkezett színes oldat extinkcióját 570 nm hullámhosszon (S 57 színszűrő) megmérjük. Összehasonlító oldatként 1,00 ml 54%-os vas(III)-klorid és 50,00 ml 0,01 n sósav elegyét használjuk. A szalicilsav mennyiségének meghatározásához 0,01 n sósavval készült pontosan ismert töménységű kb. 0,02%-os szalicilsavoldatot használunk, s ennek

különböző hígításaival a fentiek szerint mért extinkciók alapján szerkesztjük meg a kalibrációs görbét.

2. Az előkészítő eljárás során kioldott szalicilsavból készült törzsoldat 20,00 ml-es részletét 100 ml-es mérőlombikban 5,00 ml 1%-os vas(III)-klorid-oldattal elegyítjük, és vízzel jelig töltjük. Az így keletkezett színes oldat extinkcióját 15 perces várakozás után 530—532 nm hullámhosszon (S 53 szűrő) mérjük. Összehasonlító oldatként 5,00 ml 1%-os vas(III)-klorid-oldatnak vízzel 100,00 ml-re hígított oldatát használjuk. A szalicilsav mennyiségét pontosan ismert összetételű szalicilsav-oldatokkal felvett kalibrációs görbe segítségével állapítjuk meg.

Az itt leírt fotometriás szalicilsavmeghatározás különböző szalicilsavas kenőcsök, szeszes oldatok ellenőrzésére is jól használható.

## EPESAVKÉSZÍTMÉNYEK NÁTRIUM-KOLEINÁT-TARTALMÁNAK MEGHATÁROZÁSA

A különböző epesavkészítmények, epesavkivonatok ellenőrzéséhez, összehasonlításához azok nátrium-koleinát-tartalmát szokás meghatározni.

E készítményekből a meghatározáshoz előzetesen tömény vizes oldatot készítünk, majd kevés etanollal elegyítjük. Amennyiben csapadék képződne, úgy a készítmény nyálkát tartalmaz. Ilyen esetben a vizsgálati mintát először forró etanollal extraháljuk, megszűrjük, majd az alkoholos oldatot szárazra párologtatjuk. A tablettákat, drazsékat forró etanolos kivonással készítjük elő.

A nyálkát már nem tartalmazó készítményből vagy az alkohollal már kivont kólsavas nátriumból kb. 0,25 g-nyi epesavas sót mérünk 100 ml-es lombikba, és 10 ml 10%-os nátrium-hidroxid-oldattal két órán át vízfürdőn tartjuk. Ezzel a művelettel a glikokollsavból és taurokólsavból a kólsavat és koleinsavat hasítjuk le, valamint a lehasadt koleinsavból a dezoxikólsavat szabadítjuk fel. Ez azért szükséges, mert különben a kólsavas nátriumban kifejezett epesavtartalomnak csak a felét kapjuk meg. Ezután a lehűlt oldatot 30 ml vízzel meghígítjuk, és 5 ml 5%-os bárium-kloriddal a zsírsavakat leválasztjuk. A zsírsavas báriumcsapadékot ülepedni hagyjuk, majd a csapadékot leszűrjük. (Célszerű a szűrőt lefedni, hogy sok bárium-karbonát ne csapódjon ki.) A csapadékot kimossuk, s a lecsepegő mosófolyadékot is egyesítjük a szűredékkel. Ezután a szilárd nátrium-szulfáttal a bárium fölöslegét kicsapjuk, s a csapadékot melegítéssel tömörítjük. Az elegyet sűrű szűrőpapiroson leszűrjük, a csapadékot vízzel kimossuk. A szűredéket kénsavval megsavanyítjuk, s az epesavakat (összesen mintegy 80—100 ml) peroxidmentes éterrel ismételten kirázzuk. A zsírtalan vattapamaton átszűrt és egyesített éteres részletekről az éter fő tömegét ledesztilláljuk, majd az éter maradékát vízfürdőn elűzzük. A maradékot fenolftaleinre nézve semleges etanolban oldjuk, és az epesavakat 0,1 n nátrium-hidroxid-oldattal megtitráljuk. Az eredményt kólsavas nátriumban fejezzük ki.

1,00 ml 0,1 n nátronlúg 0,04303 g kólsavas nátriumot [$C_{23}H_{36}(OH)_3Na$] mér.

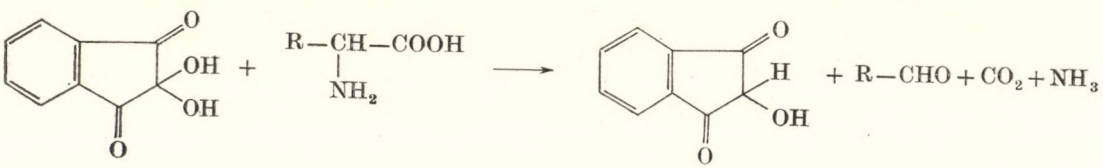
## SZERVES SAVAK MEGHATÁROZÁSA A DEKARBOXILOZÁS SORÁN KÉPZŐDÖTT SZÉN-DIOXID TITRIMETRIÁS MÉRÉSÉVEL

Az alifás és aromás savak kvantitatív mérésére alkalmas analitikai reakciók egyik fajtája a dekarboxilozás, vagyis a karboxilcsoport leszakítása szén-dioxidként. Ez a reakció a vegyület szerkezetétől, egyéb csoportjaitól függően különböző mértékben és gyorsasággal tud lejátszódni.

A dekarboxilozásos reakciók közül kétségtelen azok a legegyszerűbb esetek, midőn a karbonsav — savval forralva — *spontán dekarboxilozódik.* Ilyen vegyület az igen fontos antituberkulotikum, a p-amino-szalicilsav, mely már híg kénsavval melegítve is dekarboxilozódik, s szén-dioxid és m-amino-fenol képződik. (E vegyület könnyű dekarboxilozódása okozza általában a legtöbb gondot a PAS-készítmények, infúziós oldatok stabilitásánál.)

A dekarboxilozódás másik változata az *oxidatív dekarboxilozódás.* Jó példája ennek a hangyasav és a higany(II)-klorid reakciója. A meghatározás szempontjából sokkal egyszerűbb és pontosabb a hangyasavból képződött szén-dioxid mennyiségét mérni, mint a képződött higany(I)-klorid súly szerinti mérése alapján következtetni a hangyasav mennyiségére, bár utóbbi megoldás is az ismert analitikai módszerek közé tartozik.

Az *α-aminosavak ninhidrinnel* szén-dioxid képződése közben $p_H$ = 2—5 között viszonylag nagy sebességgel reagálnak (Van Slyke-reakció).




ninhidrin (2)

A reakció és a szén-dioxid-képződés az aminosavak nagy részénél kvantitatív, s így — a képződött szén-dioxid mérése alapján — számos aminosav meghatározására alkalmas. A meghatározások pontossága néhány aminosav esetében erősen függ a közeg $p_H$-jától, mint ez a 6. táblázat értékeiből is kitűnik.

6. táblázat

| Az aminosav neve | $p_H$ = 2—3 között (%) | $p_H$ = 4—5 között (%) |
|---|---|---|
| Glicin | 94,7 | 97,7 |
| Alanin | 98,3 | 98,3 |
| Leucin | 99,7 | 99,7 |
| Szerin | 96,1 | 97,0 |
| Metionin | 100,1 | 100,1 |
| Fenil-alanin | 98,5 | 98,5 |
| Tirozin | 100,1 | 100,1 |
| Glutaminsav | 97,8 | 102,8 |
| Lizin | 96,9 | 102,8 |
| Arginin | 83,8 | 83,8 |
| Hisztidin | 100,8 | 102,8 |

A dekarboxilozásos reakció során képződő szén-dioxid mérésére a Malaprade-reakciók néhány esetében szintén nyílik alkalom. Így a cukrok oxidációs termékeinek — az *aldonsavak* és *cukor-dikarbonsavaknak* — a perjódsavas oxidációjakor $p_H = 5-8$ értéknél az alábbi reakciók játszódnak le:

$$CH_2OH-(CHOH)_n-COOH + (n+1)\,IO_4^- = CO_2 + CH_2O + \\ + n HCOOH + (n+1)IO_3^- + H_2O\,, \qquad (3)$$

aldonsav

$$HOOC-(CHOH)_n-COOH + (n+1)\,IO_4^- = 2\,CO_2 + n\,HCOOH + \\ + (n+1)IO_3^- + H_2O\,. \qquad (4)$$

cukor-dikarbonsav

A kétféle vegyület perjódsavas reakciója egyrészt a szén-dioxid mólarányában különbözik egymástól, másrészt az aldonsavaknál fellépő formaldehidképződésben. Utóbbit egyébként a karbonilok mérésére szolgáló, aldehid-diszulfit—aldehid-cianhidrin képződésén alapuló „diszulfit—cianid" eljárással határozhatjuk meg.

A *mandulasav* perjódsavtól szintén szén-dioxid-fejlődés közben dekarboxilozódik, s benzaldehiddé alakul:

$$C_6H_5-CHOH-COOH + IO_4^- = C_6H_5-CHO + CO_2 + IO_3 + H_2O\,. \qquad (5)$$

A reakció már tíz perc múltán kvantitatív. A meghatározáshoz a szén-dioxid mérésén kívül a képződött benzaldehid vagy a perjódsav fölöslegének megmérése egyaránt célravezető.

A felsorolt reakciótípusok mindegyikénél a közvetlen analitikai feladat egyrészt az említett reakciótípusok kvantitatív feltételeinek biztosítása, másrészt a képződött szén-dioxid pontos meghatározása.

Az alifás és aromás savak dekarboxilozásakor képződő szén-dioxid mennyiségének mérése meglehetősen specifikus eljárás e savak meghatározására. Az irodalomban található eljárások is nagyrészt csak a szén-dioxid-meghatározás körülményeiben különböznek egymástól, ami egyben a feladat legnehezebb része.

A kérdés kritikai tanulmányozóinak egyöntetű megállapításai szerint nemcsak a dekarboxilozáskor, hanem általában minden szén-dioxid-meghatározásnál képződött szén-dioxid kvantitatív megkötése okozza a legtöbb nehézséget, és a mérési hibák zöme ebből a műveletből származik. A szén-dioxidot általában tömény kálium-hidroxid-oldatban, vagy ismert titerű bárium-hidroxid-oldatban szokták átbuborékoltatással megkötni. Tömény kálium-hidroxid elnyelő folyadék esetében a súlynövekedést kell mérni, mint ez a Winkler-féle módszerek esetében ismeretes. A Winkler-féle metodika megbízhatóságának egyik lényeges feltétele azonban a lassú ütemű átbuborékoltatás. E módszernél az sem hagyható figyelmen kívül, hogy az elnyelő folyadék kálium-hidroxid, tehát a szén-dioxid gázbuborék és az elnyelő folyadék érintkezési felületén az igen jól oldódó kálium-karbonát lesz a reakciótermék. A gázbuborékból a szén-dioxid tehát mindig reakcióba tud lépni a lúggal.

Egészen mások a felületi viszonyok azoknál a mérőmódszereknél, melyekhez elnyelő folyadékként bárium-hidroxidot használnak. A szén-dioxid és a bárium-hidroxid reakciójaként az elnyelő oldatban gyakorlatilag oldhatatlan bárium-karbonát képződik. Az átbuborékoltatásos módszerek esetében a szén-dioxid gázbuborék felületén indul meg a bárium-karbonát-képződés, ami a gázbuborék felületét le is zárja, és a bezárt szén-dioxid, valamint a bárium-hidroxid közti reakcióit megakadályozza. Így gyakran előfordul — különösen ha gyorsan és nem kellő porlasztással jut a gáz az elnyelő folyadékba —, hogy a nagyobb buborékokból kevés szén-dioxid elreagálatlanul távozik a rendszerből. E módszerek negatív hibái ide vezethetők vissza. A bárium-hidroxid — mint szén-dioxid-elnyelő folyadék — viszont mérési szempontból előnyösebb az alkálilúgoknál, mivel az el nem reagált bárium-hidroxid mennyiségét közvetlen alkalimetriás titrálással könnyen meg tudjuk állapítani.

Mindezek figyelembevételével a szén-dioxidot bárium-hidroxiddal csak kétféle megoldással lehet kvantitatíve megkötni. Az egyik megoldás szerint a szén-dioxidot olyan evakuált lombikba szívatjuk bele, melybe előzőleg az ismert töménységű és mennyiségű bárium-hidroxid mérőoldatot már bemértük — éspedig pentán védőréteggel —, nehogy a levegő szén-dioxidja zavarjon. A módszer így igen pontos, de az egész mérőrendszer tökéletes szén-dioxid-mentesítésével járó mérési előkészületek miatt kissé hosszadalmas.

Egyszerű és pontos megoldást lehet viszont elérni, ha a szén-dioxidot zárt rendszerben, *buborékmentesen desztilláljuk* a szedőlombikba mért ismert titerű és mennyiségű 0,1 vagy 0,01 n bárium-hidroxid-elnyelő oldatba. E buborékmentes desztillációs módszerhez a 13. ábrán (185. old.) látható — hosszú szárú csapos tölcsérrel ellátott — desztilláló készüléket használjuk. Ennek hűtőköpenyén a hűtővíz elvezetésére különböző magasságban három kivezető cső van, s mindegyik csappal nyitható. Részben a gázégők égéstermékei miatt, részben az egyszerűbb fűtésszabályozás céljából a készülcket tolóellenállással szabályozott elektromos kráterégővel melegítjük. Az elnyelő folyadékként használt 0,1 vagy 0,01 n bárium-hidroxid-oldatot — melyet nátronmeszes csövekkel védett automatabürettában tartunk úgy, hogy az oldat felszínére pentánt is rétegezünk — a szedőlombikba is pentánoldat alá rétegezve mérjük. A szén-dioxid-mentesen bemért elnyelő folyadékot tartó szedőlombikot a forralással előzőleg levegőtlenített desztilláló készülék hűtőszárára kétfuratú dugóval erősítjük fel, és a dugó másik furatába bárium-hidroxiddal átitatott vattapamatot tartalmazó védőcsövet helyezünk. Az alábbiakban részletezett módszernél a hűtővíz mennyiségével és szintjével, valamint a fűtéssel úgy szabályozzuk a desztillálás ütemét, hogy a reakció során a desztilláló lombikban fejlődő szén-dioxid buborékmentesen desztilláljon a bárium-hidroxidba.

Először a buborékmentes desztillálást ismertetjük, majd ezen belül az egyes dekarboxilozásos eljárásokra vonatkozó különleges megjegyzéseket, részleteket írjuk le néhány gyógyszeranalitikai feladatra.

A dekarboxilozásra kerülő vizsgálati mintából, ha csak lehet, előzetesen forralással tökéletesen szén-dioxid-mentesített vízzel, törzs-

oldatot készítünk. Legmegfelelőbb, ha a törzsoldat 10,00 ml-e 0,1 n méretben dolgozva 10—20 mg, illetőleg 0,01 n méretben 1,2 mg képződő szén-dioxidnak megfelelő anyagot tartalmaz.

A desztilláló berendezés összeállításához először a csapos tölcsér szárát töltjük meg buborékmentesen úgy, hogy szén-dioxid-mentes desztillált vizet szívunk fel, s a csapot elzárjuk. (A csapokat, csiszolatokat csak nedvesítéssel tömítjük.)

A készülék desztilláló lombikjába (hacsak nem erősen habzó reakcióeleggyel dolgozunk, általában 100 ml-es lombik megfelelő) finomra granulált horzsakövet szórunk, a dekarboxilozáshoz szükséges reagenseket szintén a lombikba öntjük, s szén-dioxid-mentesre forralt vízzel általában 50 ml térfogatra egészítjük ki. Ezután a desztilláló készüléket tökéletesen levegőtlenítjük. A lombik tartalmát (mely az egyes reakciótípusoknak megfelelő dekarboxilozó reagenseket tartalmazza) néhány percig élénken forraljuk hűtés nélkül. Eközben előkészítjük a bárium-hidroxidos elnyelő folyadékot.

Becsiszolt dugós titrálólombik falán kívül megjelöljük az 50 ml térfogatot, a lombikba 5 ml pentánt öntünk, s a lombikot kissé ferdén tartva, az automatabürettában szén-dioxid-mentesen tartott 0,1 vagy 0,01 n bárium-hidroxidból 15,00 ml-t rétegzünk a pentán alá.

Az időközben teljesen szén-dioxid- és levegőmentesre forralt desztilláló készülék hűtését megindítjuk. A legalsó csap megnyitásával először csak a hűtőköpeny alsó harmadáig engedünk vizet. Ez a hűtés egyelőre csak a vízgőz lecsapódását idézi elő. Ekkor a desztilláció megszakítása nélkül, a pentán védőréteggel ellátott bárium-hidroxid-elnyelő folyadékot tartalmazó szedőedényt kétfuratú parafadugóval a hűtőcső szárára húzzuk. A hűtőcső szára az edény aljáig érjen. A levegőben levő szén-dioxid tökéletes távol tartása céljából a dugó másik furatába bárium-hidroxiddal gyengén átitatott vattapamatot tartalmazó védőcsövet illesztünk. A desztillációt eközben a hűtővíz szintjének megemelésével (középső kivezető csapot nyitjuk, alsót zárjuk) úgy vezetjük, hogy az elnyelő folyadék a hűtőcső szárában kissé felemelkedjen, s a desztilláció buborékmentesen folyjék.

A meghatározáshoz előkészített törzsoldat pontosan mért megfelelő részletét a csapos tölcsérbe mérjük, s apró (0,2—0,5 ml-es) részletekben a dekarboxilozó elegyhez csurgatjuk. Ilyenkor különösen ügyelni kell a desztilláló készülékben uralkodó nyomásviszonyokra. Ha a gázfejlődés a lombikban erőteljesebbé válik, akkor a fűtés csökkentésével vagy a hűtés növelésével (legfelső csap megnyitásával), vagy mindkettővel szabályozzuk a desztillációt. Akkor dolgozunk helyesen, ha a vizsgálati mintát apró részletekben csurgatjuk be, és eközben az elnyelő folyadék szintje a hűtőszárban alig ingadozik, gázbuborékok pedig a bárium-hidroxidban nem láthatók. Különösen egy-egy újabb oldatrészlet becsepegtetésekor először mindig hirtelen nyomáscsökkenés áll be. Ilyenkor fordulhat elő, hogy az elnyelő folyadék a lombikba szippantódik. Ha ez netalán bekövetkezik, e mérést meg kell ismételni.

A meghatározandó oldatrészlet teljes mennyiségét csakis levegő-

mentesen szabad bevinni a desztilláló lombikba. Vagyis a csapos tölcsér csapja fölött mindig kevés oldat legyen, s az oldat utolsó részleteit szén-dioxid-mentesre forralt és lehűtött desztillált víz kisebb részleteivel mossuk a desztilláló lombikba. Ezután még 20 percig desztillálunk. A desztilláció befejezésekor a szedőlombikot fokozatosan süllyesztjük, egészen addig, míg a hűtőcső szára már nem ér a folyadékba, s eközben a hűtés csökkentésével a nyomást is növeljük a lombikban. A szedőlombikot előbb levesszük, s csak azután szüntetjük meg a forralást. A bárium-hidroxid-oldat térfogatát kiforralt vízzel 50 ml-re egészítjük, s az elreagálatlanul visszamaradt bárium-hidroxid-oldat fölöslegét 10 csepp timolkék-indikátor jelenlétében 0,1 vagy 0,01 n sósavval megtitráljuk. A meghatározással párhuzamosan az illető méréshez felhasznált valamennyi kémszerrel üres kísérletet végzünk, s a két mérés különbségével számolunk.

A dekarboxilozás fajtáitól függően a lombikba mérendő reagensek is különbözők. Így a spontán dekarboxilozódó *p-amino-szalicilsav* meghatározásához elegendő, ha a lombikba kb. 50 ml 1%-os kénsavat mérünk.

A *hangyasav* oxidatív dekarboxilozása céljából a lombikba 10 ml olyan 10%-os higany(II)-klorid-oldatot öntünk, mely egyben 20% kálium-kloridot és 25% kálium-citrátot is tartalmaz.

*Az aminosavak ninhidrines reakciójához* pedig a 150 ml-es desztilláló lombikba a megfelelő pufferelegyet mérjük be. Így ha $p_H = 2-3$ tartományban kívánunk dolgozni, 3 ml 2%-os kálium-citrát- és 9 ml 2%-os citromsavoldatot öntünk, s a térfogatot kiforralt desztillált vízzel mintegy 30—40 ml-re egészítjük ki. Amennyiben $p_H = 4{,}5$ oldatra van szükségünk, úgy 6—6 ml citromsav- és citrátoldatot használunk. A pufferoldatba 0,20—0,40 g ninhidrint szórunk, s a térfogatot 30—40 ml-re egészítjük ki.

*Aldonsavak és cukor-dikarbonsavak* esetében az előkészítés és a meghatározás kissé körülményesebb, mivel egyrészt a redoxifolyamat $p_H = 5-8$ között fut le, másrészt a desztillációnál a perjódsavas reakcióban képződött hangyasav miatt az oxidációt hidegen hajtjuk végre, a képződött szén-dioxidot pedig csak úgy desztillálhatjuk le, ha a perjódsav fölöslegét etilén-glikollal előbb leredukáltuk (vö. 292. old.).

Az egyszerűbb perjódsavas dekarboxilozás esetében, melyre a *mandulasav* igen jó példa, a desztilláló lombikba 10 ml 0,1 m perjódsavat mérünk, s térfogatát mintegy 40—50 ml-re egészítjük ki.

## MEGJEGYZÉS A KÜLÖNBÖZŐ NEM KARBOXILCSOPORTÚ SZERVES SAVAK ANALITIKÁJÁHOZ

A karbonsavakon kívül — az egyéb típusú szerves savak közül — a gyógyszervizsgálatban leginkább az aromás szulfonsavak, főként pedig vegyületeik, valamint az imid-csoportjuk folytán a barbitursavak és purinok fordulnak elő. A barbitursavak és purinok analitikájával külön fejezetben foglalkoztunk (215. old.).

Ami az aromás szulfonsavakat illeti, ezek többnyire nem szabad szulfonsavként, szulfanilsavként vagy alkálisójuk formájában, hanem szubsztituált származékaikként — mint a szulfanilsav-amidok, szulfavegyületek stb. — fordulnak elő. E vegyülettípusok ellenőrzésére a tisztán kémiai módszerek közül többnyire brómszubsztitúciós reakciókat használunk igen jó eredményekkel, s e módszerekre majd a brómozásos eljárásokkal foglalkozó fejezetben ki is térünk (355. old.). Az említett típusú vegyületekben a szulfonálás mértékét általában az összes kéntartalom meghatározásával lehet ellenőrizni (156. old.).

A szerves arzén- és antimonvegyületek közül néhány a szulfanilsavval analóg szerkezetű. E vegyületek ellenőrzésekor az arzén- és antimontartalmat kell meghatározni — természetszerűleg megfelelő roncsolás után — (vö. 138. old.).

## IRODALOM


1. Schulek E.—Rózsa P.: A szappan-szesz, a káliszappan-szesz és az ammóniás olaj vizsgálatáról. Magy. Gyógysz. Tud. Társ. Ért. (Acta Pharm. Hung.) **17,** 336 (1941). Gyógysz. Évkönyve **1941,** 482. old. — 2. Schulek E.—Vastagh G.: A 2-phenyl-4-chinolin carbonsav (phenylcinchoninsav, atophan, cinchophen) quantitatív meghatározása salicylsav, acetylsalicylsav és hexamethylentetramin mellett. Magy. Gyógysz. Tud. Társ. Ért. (Acta Pharm. Hung). **5,** 218 (1929). — 3 Schulek E.—Kerényi B.: Az α-phenylcinchoninsav (2-phenylchinolin-4-carbonsav, atophan, cinchophen) és salicylsav, ill. acetylsalicylsav meghatározása egymás mellett. Magy. Gyógysz. Tud. Társ. Ért. (Acta Pharm. Hung.) **8,** 220 (1932). — 4. Schulek, E.—Vastagh, G.: Die Bestimmung der 2-Phenyl-4-chinolinkarbonsäure (Phenylcinchoninsäure, Atophan, Cinchophen) neben Salizylsäure, Acetylsalizylsäure und Hexamethylentetramin. Pharm. Zentralhalle **70,** 533 (1929). — 5. Schulek, E.—Kerényi, B.: Über die quantitative Bestimmung der α-Phenylcinchoninsäure (2-Phenylchinolin-4-carbonsäure, Atophan, Cinchophen) und Salicylsäure bzw. Acetylsalicylsäure nebeneinander. Z. anal. Chem. **88,** 401 (1932). — 6. V. Kanizsai Nagy I.—Vida L.: Az acifenochinolin meghatározása perklórsavval. Acta Pharm. Hung. **33,** 51 (1963). — 7. Schulek E.—Rózsa P.: A felkent tapaszok (collemplastrumok) chemiai vizsgálata. Gyógysz. Évkönyve, 1939. — 8. Schulek, E.—Rózsa, P.: Chemische Untersuchung von Collemplastris (Heftpflastern). Pharm. Zentralhalle **80,** 289 (1939). — 9. Vastagh G.: A kereskedelembeli „Natrium choleinicum" készítmények értékmeghatározásáról. Magy. Gyógysz. Tud. Társ. Ért. (Acta Pharm. Hung.) **11,** 195 (1935). — 10. Vastagh, G.: Über die Wertbestimmung der Natrium-Choleinicum Präparate. Pharm. Zentralhalle **76,** 189 (1935). — 11. Laszlovszkyné Groma G.: A széndioxid zavaró hatásának kiküszöbölése az V. Magyar Gyógyszerkönyv néhány savbázis mérésénél. Acta Pharm. Hung. **26,** 63 (1956). — 12. Schulek, E.—Endrői-Havas, Á.: Beiträge zur Bestimmung der gebundenen und freien Kohlensäure, I. Über die mikroanalytische Bestimmung von Alkalicarbonat und Alkalihydroxyd nebeneinander. Z. anal. Chem. **175,** 241 (1960). — 13. Schulek E.—Endrőiné Havas Á.: Adatok a kötött és szabad szénsav meghatározásához. Magy. Kém. Folyóirat **66,** 211 (1960). — 14. Schulek, E.—Trompler, J.—Endrői-Havas, Á.—Remport, I.: Bestimmung sehr kleiner Mengen Kohlendioxyds und die analytische Anwendung des Verfahrens. Anal. Chim. Acta **24,** 11 (1961). — 15. Maros, L—Schulek, E.—Molnár-Perl, I.—Pintér-Szakács, M.: Einfaches Destillationsverfahren zur titrimetrischen Bestimmung von Kohlendioxyd. Anal. Chim. Acta **25,** 390 (1961). — 16. Maros L.—Schulek E.—Perlné Molnár I.—Szakácsné Pintér M.: Szendioxid gyors desztillációs és titrimetriás meghatározása. Magy. Kém. Folyóirat **67,** 501 (1961). — 17. Maros, L.—Pintér-Szakács, M.—Schulek, E.: Die analytische Anwendung der Kohlendioxyddestillation. I. Bestimmung von Ameisensäure (Formiat) über das bei der Oxydation mittels Quecksilber(II)chlorid gebildete Kohlendioxyd. Anal. Chim. Acta **25,** 546 (1961). — 18. Maros, L.—Szakácsné Pintér

M.—Schulek E.: Hangyasav (formiát) meghatározása a higany(II)kloridos oxidáció során keletkező széndioxidon keresztül. Magy. Kém. Folyóirat **67,** 531 (1961). — 19. Maros L.—Perlné Molnár I.—Schulek E.: Adatok az 1,2-glikolok és polioxivegyületek analitikájához, VI. Aldonsavak és cukordikarbonsavak meghatározása a perjodátos oxidáció során keletkező széndioxidon keresztül; aldonsavak és cukordikarbonsavak meghatározása egymás mellett. Magy. Kém. Folyóirat **67,** 527 (1961). — 20. Maros, L.—Schulek, E.—Molnár-Perl, I.—Szakács-Pintér, M.: Schnelle Destillations- und titrimetrische Methode zur Bestimmung von Kohlendioxyd. Möglichkeit der Anwendung in der organischen und anorganischen Analytik. Acta Chim. Hung. **26,** 459 (1961). — 21. Maros L.—Szakácsné Pintér M.—Schulek E.: Szerves anyagok meghatározása vizes oldatban teljes oxidációval, I. Desztillációs és titrimetriás módszer szerves anyagok teljes oxidációja során keletkező széndioxid mérésére. Magy. Kém. Folyóirat **68,** 213 (1962). — 22. Maros, L.—Pintér-Szakács, M.—Schulek, E.: Die analytische Anwendung der Kohlendioxyddestillation. II. Destillations- und Titrationsmethode zur Bestimmung des sich bei der totalen Oxydation von organischen Stoffen bildenden Kohlendioxyds. Anal. Chim. Acta **27,** 169 (1962). — 23. Maros L.—Perlné Molnár I.—Va da M.—Schulek E.: A széndioxid-deszttilláció analitikai alkalmazása, II. Dekarboxilezési reakciók vizsgálata vizes oldatban. Magy. Kém. Folyóirat **69,** 123 (1963). — 24. Maros, L.—Molnár-Perl, I.—Vajda, M.—Schulek, E.: Die analytische Anwendung von Dekarboxylierungsreaktionen in wässriger Lösung. Anal. Chim. Acta **28,** 179 (1963). — 25. Maros, L.—Molnár-Perl, I.—Schulek, E.: Beiträge zur Analytik der 1,2-Glykole und Polyoxyverbindungen, VI. Bestimmung von Aldonsäuren und Zuckerdicarbonsäuren über das bei der Oxydation mit Perjodat gebildeten Kohlendioxyd; Bestimmung von Aldonsäuren und Zuckerdicarbonsäuren nebeneinander. Acta Chim. Hung. **35, 1** (1963). — 26. Schulek, E.—Maros, L.—Perl-Molnár, I.: New Methods for the Determination of p-Aminosalicylic Acid. Talanta **10,** 561 (1963). — 27. Maros, L.—Perl-Molnár, I.—Szakács-Pintér, M.—Schulek, E.: Oxydation mit Perjodat, III. Bestimmung der Mandelsäure mit oxydativer Decarboxylierung. Acta Chim. Hung. **40,** 379 (1964).

## SAV-KLORIDOK ÉS BOMLÁSTERMÉKEIK MEGHATÁROZÁSA

A sav-kloridok a gyógyszeranalízisben nem gyógyszerként, hanem mint a gyógyszerszintéziseknél felhasználásra kerülő vegyületek fordulnak elő. Ellenőrzésük során a bomlatlan sav-klorid-tartalom mellett a sav-kloridokban bomlástermékként mindig jelenlevő sav-, sőt egyes esetekben észter-szennyezés mennyiségének a meghatározása szintén lényeges.

A sav-kloridok meghatározására általánosságban az alkohol és a sav-kloridok közti reakciót lehet felhasználni. A vízmentes etanollal vagy metanollal reagáltatott sav-kloridból ugyanis észter és sósav keletkezik. E reakció lezajlása után tehát egyrészt mérhetjük az elegy savtartalmát, mely a sav-kloridban bomlástermékként jelenlevő szerves sav és az észterképződéssel párhuzamosan termelődött sósav együttes mennyiségét jelenti. A továbbiakban a képződött észter elszappanosításával megmérhetjük az észterképződésben részt vett sav-klorid mennyiségét. Sőt a termelődött klorid mennyiségét is megállapíthatjuk pl. argentometriás titrálással. Ezek az analízisadatok mindenesetre már elegendők a vizsgált sav-klorid teljes ellenőrzésére — abban az esetben, ha idegen észter-szennyezés nincsen jelen.

Az észter-szennyezést is tartalmazó sav-kloridok szabad sósavtartalmát csak vízmentes közegben tudjuk meghatározni, éspedig közvetlen

titrálással. Mérőoldatként benzolos amidazofénoldatot használunk. Az amidazofén benzolos oldatban is csupán egy protonálódó nitrogénnel — az oldallánc dimetil-amino-csoportjában levő nitrogénnel — rendelkezik. E vegyületnek mint vízmentes acidimetriás mérőreagensnek jelentősége abban rejlik, hogy a protonálható nitrogén tercier nitrogén, tehát savkloridok jelenlétében acileződési reakció nem léphet fel. Ily módon a benzolos amidazofénnel — mint vízmentes sav mérőoldattal — sav-kloridok szabad sósavtartalmát közvetlenül meghatározhatjuk. Indikátorként benzolos dimetilsárga-oldatot használunk.

### SAV-KLORIDOK ANALÍZISE NEMVIZES KÖZEGBEN

A meghatározáshoz kb. 0,2 mg egyenértéknyi sav-kloridot mérünk be olyan 25 ml-es lombikba, melyre csiszolatos visszafolyóhűtő is illeszthető. A sav-kloridot 1 ml benzollal, s egy csepp 0,1%-os benzolos dimetilsárga indikátorral elegyítjük, majd gyors ütemben 0,01 m benzolos amidazofén mérőoldattal megtitráljuk. Az indikátor a végpontot sárga színnel jelzi. (Az amidazofénnel ez esetben kizárólag a sav-klorid szabadsavtartalmát mértük meg.)

A megtitrált oldathoz 0,5 ml vízmentes metanolt elegyítünk, s visszafolyóhűtővel ellátva 10 percre 60—65°-os vízfürdőbe helyezzük. Ezután az elegyet lehűtjük, a hűtőt 10—15 ml benzollal átöblítjük, majd 1—2 csepp dimetilsárga indikátorral elegyítve a piros színű oldatot ismét sárga színig titráljuk 0,1 m benzolos amidazofénoldattal. Ügyeljünk arra, hogy az oldat 5%-nál több metanolt ne tartalmazzon.

Végül ellenőrzésként az oldatot 10—15 ml metanollal 50 ml-es titrálólombikba öblítjük, és 1%-os etanolos fenolftaleinoldatot használva jelzőként, 0,1 m metanolos kálium-hidroxid-oldattal megmérjük az összes savtartalmat. E titrálás során elfogyott mérőoldat mennyiségéből levonva az első két mérés során elfogyott 0,1 m-ra számított amidazofénoldat mennyiségét, megkapjuk az eredetileg jelenlevő szerves sav mennyiségét.

*Megjegyzés:* Az ismertetett meghatározáshoz a benzolos amidazofén mérőoldatot etanolból átkristályosított amidazofénből készítjük, s a méréseket mikrobürettával végezzük.

### A KLOROFORM FOSZGÉN- ÉS SZABADSAVTARTALMÁNAK MEGHATÁROZÁSA NEMVIZES KÖZEGBEN

A sav-kloridok közül a foszgénnel — mint a kloroform leggyakoribb szennyezőjével — is találkozunk a gyógyszeranalízisben. A kloroformban fény hatására bekövetkezett bomlásáról általában a foszgén, illetőleg a foszgén hidrolízise miatt képződő sósav útján tudunk tájékozódni. Az irodalomban számtalan eljárás található a kloroform említett bomlástermékeinek kimutatására, meghatározására. A legbiztonságosabb, ha a kloroform sósavtartalmát és foszgéntartalmát külön-külön meghatározzuk. A sósavtartalom mérésére ez esetben is a benzolos amidozofén savmérőoldat alkalmas, mivel e vegyület protonakceptor képességű nitrogénje tercier

amin, s így a foszgénnel acilezési reakció nem játszódhat le, ezért csakis a kloroform sósavtartalmát mérjük meg. A foszgén mennyiségét — a sav-kloridokéhoz hasonlóan — az észterképződéses reakció során termelődött sósav mennyiségének mérésével állapíthatjuk meg.

*A kloroform összes ásványisav-tartalmának* meghatározásához 100 ml-es rázótölcsérben 50 ml desztillált vízhez mérjük a vizsgálandó kloroformot, s ezzel 5 percig élénken rázzuk. A fázisok szétválása után az alsó kloroformos fázist elöntjük. A vizes fázist — mely a kloroformban levő szabad sósavat, valamint a foszgénből a víz hatására képződött sósavat tartalmazza — nedves papírszűrőn át titrálólombikba szűrjük, kiforraljuk (horzsakő). A lehűtött oldat savtartalmát — metilvörös indikátort használva jelzőként — 0,01 n nátrium-hidroxiddal megtitráljuk.

*A kloroform szabad sósavtartalmát* elegendő mennységű (1—20 ml) mintából — egy csepp 0,1%-os kloroformos dimetilsárga indikátort használva jelzőként — 0,01 m kloroformos amidazofén mérőoldattal titrálva határozhatjuk meg.

A *foszgéntartalom* meghatározása céljából e megtitrált oldathoz kb. 5%-nyi etanolt öntünk (ennél több etanol már zavar), s 30 perc várakozás után az esetleg ismét vörös színt öltött oldatot 0,01 m kloroformos amidazofénoldattal sárga színig titráljuk.

*Kvalitatív összehasonlítás* céljára nagyobb mennyiségű kloroformot először dimetilsárga indikátor mellett amidazofénoldattal semlegesítünk, s két tökéletesen száraz becsiszolt dugós titrálólombikba két részre osztjuk. Az egyik részlethez mintegy 5%-nyi etanolt öntünk. Fél óra multán a másik részlethez is ugyanennyi etanolt öntünk, s a két oldatot *azonnal* összehasonlítjuk. Amennyiben a kloroform akár csak $10^{-4}$% foszgént is tartalmaz, a korábban készült oldat színe vörösebb színű.

## ÉSZTER-SZENNYEZÉST NEM TARTALMAZÓ SAV-KLORIDOK MEGHATÁROZÁSA

A sav-kloridok ellenőrzésére vizes sav mérőoldatokat is használhatunk, ha a készítmények észter-szennyezést nem tartalmaznak.

A meghatározáshoz gondosan kiszárított és abszolút etanollal többször kiöblített becsiszolt dugós Erlenmeyer-lombikba 20 ml abszolút etanolt mérünk, s a dugójával elzárt lombik súlyát analitikai pontossággal megállapítjuk. (A lombik csiszolata teljesen száraz legyen.) Az így előkészített oldathoz kb. 6—12 ml 0,1 n nátronlúggal egyenértékű karbonsav-klorid-mintát mérünk, majd a lombik szájába visszafolyóhűtőként kis vattapamatot tartalmazó üvegtölcsért helyezünk. Az elegyet forró vízfürdőn 5 percig melegítjük, végül olvadó jég között lehűtjük. Amennyiben gyenge savak (pl. palmitinsav, sztearinsav) kloridjait vizsgáljuk, úgy az észteresítés után e lehűtött oldatban először metilvörös indikátor mellett titrálunk, 0,1 n nátronlúggal, s az így elfogyott mérőoldat mennyisége a szabad sósav és az

észterképződés során a sav-kloriddal ekvivalens mennyiségben termelődött sósav mennyiségével lesz ekvivalens. Ezután — még mindig jéghűtés közben — fenolftalein mellett titrálunk, s ez esetben a savklorid szervessav-szennyezését mérjük.

Az erősebb szerves savak sav-kloridjai esetében az észteresítés után csak fenolftalein jelenlétében tudunk titrálni, s emiatt együtt mérjük a sav-kloriddal ekvivalens sósavat és a sav-klorid eredeti sósav- és szervessav-szennyezését. Ilyen esetben a sósav mennyiségét csak a klorid alapján tudjuk megállapítani — az észter elszappanosítását követően — Volhard-féle argentometriás titrálással.

A *sav-klorid* eredeti mennyiségét úgy állapítjuk meg, hogy az észteresítés után fenolftalein mellett semlegesített oldathoz a semlegesítésre elfogyott 0,1 n lúg analitikai pontossággal mért 1,5—2-szeresét elegyítjük. Amennyiben az oldat megzavarosodik, úgy az oldat feltisztulásáig 96%-os etanolt öntünk hozzá, és vízfürdőn kb. egy órán át melegítve, az észtert elszappanosítjuk. A lúg fölöslegét 0,1 n kénsavoldattal visszamérve, a lúg és sav oldat ml-einek különbsége — vagyis az észter elszappanosítására fogyott lúg — a tényleges savklorid-mennyiséggel ekvivalens. Az erősebb savak kloridjainak szabad sósavtartalmát e mérést követően mérjük meg a Volhard-módszer szerint. Utóbbi mérés természetesen a minta összes kloridtartalmát adja meg. Emiatt tehát az összes kloridra fogyott ezüst-nitrát-oldat mennyiségéből még le kell vonni az észter hidrolízisére, vagyis a sav-kloridra fogyott lúg mennyiségét, hogy az eredetileg is jelenlevő sósav-szennyezésre fogyott ezüst-nitrát mérőoldat mennyiségét megkapjuk.

A készítmény észter-szennyezést tartalmaz, ha a vizsgálat során kitűnik, hogy az elszappanosítási reakcióban, vagyis a tényleges sav-klorid mennyiségére több 0,1 n lúg szükséges, mint amennyi 0,1 n ezüst-nitrát az összes kloridtartalomra (sav-klorid, szabad sósav) együttesen elfogyott. Ilyen esetben csakis a már ismertetett vízmentes titrálás használható.

IRODALOM

1. Burger, K.—Schulek, E.: Determination of the actual content of acid chloride in the chlorides of carboxylic acids. Talanta **4**, 120 (1960). — 2. Burger K.—Schulek E.: Új eljárás karbonsavkloridok savkloridtartalmának meghatározására. Magy. Kém. Folyóirat **67**, 59 (1961). — 3. Schulek E.—Barcza L.: Adatok a kloroform tisztasági vizsgálatához különös tekintettel a foszgénszennyeződésre. Acta Pharm. Hung. **32**, 1 (1962). — 4. Barcza, L.: Non-aqueous titrations with a, standard solution of amidazophene I. Determination of carboxylic chlorids and their decomposition products. Talanta **10**, 503 (1963).

## ÉSZTERVEGYÜLETEK MEGHATÁROZÁSA

A gyógyszeralapanyagok között meglehetősen változatos típusú észterekkel találkozhatunk. Az alifás észterek egyik legegyszerűbb képviselője, az ecetsav-etilészter éppúgy megtalálható, mint a klasszikus kenőcsalapanyagok, a zsírsavészterek vagy az új típusú kenőcsanyagok, a külön-

böző szorboxeténszármazékok. Kémiai tulajdonságaik miatt az észterek egyik különleges csoportját alkotják a „nitroészterek". Az aromás savakkal képezett észtereknek gyógyszerkémiai szempontból jellegzetes képviselői a helyi érzéstelenítő hatású p-amino-benzoesav-észterek, továbbá a gyógyszerek (ételek) konzerválására használt p-oxi-benzoesav-észterek. Az alkaloidok között az ún. észteralkaloidok — mint a tropinészterek — nagymértékű bomlékonyságukkal tűnnek ki. Az alkaloidanalízisben e vegyülettípusok bomlása az egyik legtöbbet vizsgált kérdések közé tartozik.

*Az észterek meghatározásához* a legáltalánosabban használt eljárás az elszappanosítás néven ismert lúgos hidrolízis. Az észtert ismert fölöslegben vett lúggal hidrolizálva bontjuk, s a lúg fölöslegét visszamérve, tulajdonképpen az észter savkomponensét határozzuk meg. Általában ez a gyakoribb módszer, mivel az elszappanosításkor képződő alkoholkomponens meghatározása többnyire nehézségekbe ütközik.

Ezzel a lúgos elszappanosítással, más szóval észterszám-meghatározással — vagyis az észter savkomponensének a mérésével — találkozunk mind az etil-acetát (lásd „sósborszeszek" vizsgálata 275. old.), mind a zsírok és olajok, mind a sorboxeténszármazékok ellenőrzésénél. (E módszerek részleteit illetően a Gyógyszerkönyv megfelelő fejezeteire utalunk.) Az ún. nitroészterek — elszappanosítás alapján — a lúgos hidrolízis során lejátszódó redoxifolyamatok miatt nem mérhetők. [E vegyületcsoport analitikájával egyébként részletesen is foglalkoztunk (266. old.).]

A példaként említett aromás karbonsavészterek vizsgálatában a lúgos hidrolízist általában csak előkészítő eljárásként használjuk. A meghatározás további részében a vizsgálat általában a visszamaradt savkomponens valamilyen jellegzetes tulajdonságára, pl. brómozhatóságára, diazotálhatóságára stb. épül. Az alkoholkomponens meghatározásával a helyi érzéstelenítőknél találkozunk. E vegyületek közül ugyanis az aminoalkoholészterek aminoalkohol-tartalmát kvantitatíve le lehet desztillálni, s mint gyenge bázisok mérhetők (lásd alkil-aminok 198. old.).

Az észteralkaloidok esetében a lúg hatására bekövetkező bomlástól általában kíméljük a vegyületeket, legfeljebb olyan esetben végzünk lúgos hidrolízist, ha a meghatározást a továbbiakban már a hidrolízistermékekre kívánjuk építeni (lásd alkaloidok 227. old.).

Az észterek analitikájával kapcsolatban még két különleges esetre hívjuk fel a figyelmet, noha mindkét vegyület tulajdonképpen csak mint szintézis-alapanyag használatos, és így kizárólag a gyógyszerszintézis-iparban jelentősek.

Az egyik ilyen különleges feladat az alkilezéshez használt és igen erősen mérgező *dimetil-szulfát*, valamint a már kevésbé mérgező *dietil-szulfát* vizsgálata. Mindkét vegyület könnyen hidrolizál, s a hidrolízis első szakaszában aránylag nagy sebességgel metil-, illetőleg etil-hidrogén-szulfát, valamint metanol, illetőleg etanol keletkezik. A teljes hidrolízist eredményező második folyamat sebessége az előzőéhez képest még lúg fölöslege mellett is elhanyagolhatóan kicsi. Ezek a reakciók egyébként a dimetil-szulfátnál jóval gyorsabbak, mint a dietil-szulfát esetében. Ezek a készítmények mindig tartalmaznak szennyezésként szabad savat és alkoholt is. Minőségi ellenőrzésük során tehát egyrészt a szabadsav-tartalmat, másrészt

a bomlatlan észter mennyiségét kell meghatározni. Emellett mindezeket a műveleteket igen óvatosan kell végezni, tekintettel arra, hogy a dimetil-szulfátnak már a gőzei is súlyos, sőt halálos mérgezést okozhatnak. Mind a szabadsav-tartalom, mind a bomlatlan észtertartalom mérésére leírt alábbi eljárást — az előírások megtartása esetén — teljesen veszélytelenül lehet felhasználni.

*A dimetil- és dietil-szulfát szabadsav-tartalmának* meghatározásához 100 ml-es becsiszolt dugós, száraz Erlenmeyer-lombikba 5—6 ml — fenolftaleinre semleges — kloroformot öntünk, majd a dugójával jól elzárt lombik súlyát analitikai pontossággal megmérjük. Ezután jól húzó vegyifülke alatt *merülő pipetta* segítségével kb. 1 ml dimetil-szulfátot, illetve dietil-szulfátot juttatunk gyorsan a lombikba, és a lombikot dugójával elzárva, annak súlyát ismét pontosan megállapítjuk. Az így lemért dimetil-szulfát, illetve dietil-szulfát kloroformos oldatához kb. 25—30 ml — előzetesen kiforralt, majd az olvadó jég hőmérsékletére lehűtött — desztillált vizet öntünk. A lombik tartalmát erélyesen összerázzuk, majd — kb. 5 csepp fenolftaleint használva jelzőül — az oldatot késedelem nélkül 0,1 n nátrium-hidroxid-oldattal piros színig titráljuk. Ekkor a lombik tartalmát ismét erősen összerázzuk, és az elszíntelenedett oldathoz újabb 1—1 csepp 0,1 n nátronlúgot juttatunk mindaddig, míg az oldat rózsaszíne összerázáskor már csak 15—20 másodperc múlva tűnik el. A lúg ekkor már nem a szabad sav semlegesítésére — ez a folyamat pillanatreakció —, hanem a bomlatlan észter elszappanosítására használódik fel. Utóbbi folyamat az előbbihez viszonyítva szemmel is követhetően időreakció. E jelenség a végpontban különösen szépen észlelhető a dietil-szulfátnál, mely sokkal lassabban hidrolizál, mint a dimetil-szulfát.

Az elfogyott 0,1 n nátronlúg mennyisége a dimetil-, illetve dietil-szulfátban a bomlás során képződött kénsavat és az alkil-hidrogén-szulfátot (metil-,il letve etilkénsavat) mérte. A mérés eredményét metil-, illetőleg etil-hidrogén-szulfátban kifejezve adjuk meg.

1,00 ml 0,1 n nátrium-hidroxid-oldat 11,21 mg metil-hidrogén-szulfátot (metilkénsavat, $CH_3HSO_4$), illetőleg 12,61 mg etil-hidrogén-szulfátot (etilkénsavat, $C_2H_5HSO_4$) jelez.

A meghatározáshoz a kloroformot a két fázis gyors szétválása és ezzel együtt a hidrolízis megakadályozása céljából kell használnunk. Mindkét alkil-szulfát kloroformban igen jól oldódik. Kloroform alkalmazása nélkül a fázisok szétválása igen lassú, és nem is tökéletes (a dietil-szulfát sűrűsége 1,184, a dimetil-szulfáté 1,328, viszont a kloroformé 1,480).

*A dimetil- és dietil-szulfát bomlatlan észtertartalmának* meghatározásához becsiszolt dugós 100 ml-es Erlenmeyer-lombikba 20,00 ml 0,1 n propanolos kálium-hidroxid-oldatot mérünk, majd a dugójával lezárt lombik súlyát analitikai pontossággal megállapítjuk. Ezután a vizsgálandó dimetil-, illetve dietil-szulfátból *gumisapkával ellátott kapilláris végű cseppentő* segítségével kb. 0,12—0,15 g-nak megfelelő mennyiséget juttatunk a lombikba, melyet most dugójával gyorsan lezá-

runk. A lombik súlyát ismét megállapítjuk. Ezután a dugójával elzárt lombik tartalmát dimetil-szulfát esetében 15—20 percig, dietil-szulfát esetében pedig 8—10 óráig szobahőmérsékleten állni hagyjuk. (A reakcióelegyet időnként rázogatjuk.) Ez idő eltelte után a lúg fölöslegét 0,1 n sósavval — metilvöröst alkalmazva jelzőként — visszamérjük. Az alkalmazott 0,1 n propilalkoholos kálium-hidroxid-oldat faktorát üres kísérletben, ugyanolyan kísérleti körülmények között, szintén metilvörös jelenlétében ellenőrizzük.

A szabadsavtartalom mérésénél kapott lúgfogyás értékét 1 g kísérleti anyagra átszámítjuk, és a leírt elszappanosításkor elfogyott — szintén 1 g kísérleti anyagra átszámított — lúgfogyás értékéből levonjuk. A különbség a dimetil-, illetve dietil-szulfátra grammonként elhasznált lúg mennyiségét jelzi.

1,00 ml 0,1 n lúg 12,61 mg dimetil-szulfátot [$(CH_3)_2SO_4$], illetőleg 15,42 mg dietil-szulfátot [$(C_2H_5)_2SO_4$] jelez.

Az analitikai szempontból különleges feladatot jelentő másik készítmény az *orto-hangyasav-etilészter* $H-C(OC_2H_5)_2-OC_2H_5$, mely valójában nem is észter, hanem acetál. Az acetálok — akárcsak az éterek — lúgosan nem hidrolizálnak, és szobahőmérsékleten vízzel szemben is ellenállók, sőt vízzel nem is elegyednek. Az orto-hangyasav-etilészter — azonos mennyiségű víz jelenlétében — egy csepp jégecet hatására erős felmelegedés közben vízzel elegyedik. Ez az elegy már lúgosan elszappanosítható, mivel a víz hatására az acetál hangyasavas etilészterre és etanolra bomlott. Az orto-hangyasav-etilészternek nevezett acetálnak ez a bomlása a víz forrási hőmérsékletén még ecetsav nélkül is spontán megindul. A hangyasavas etilészterré alakított vegyület meghatározására a továbbiakban a szokásos lúgos elszappanosítás is felhasználható. Ugyancsak az észteresítést követő elszappanosítás után már a hangyasav bróm-monokloridos oxidációjával mérhetjük ezt a vegyületet. (Az orto-hangyasav-etilészter meghatározásának részleteit illetően az eredeti közleményre utalunk (lásd Irodalom).

## IRODALOM

1. Schulek E.—Laszlovszky J.: Egyszerű és veszélytelen eljárás a dimetil-szulfát és dietil-szulfát bomlottságának meghatározására. Acta Pharm. Hung. **58,** 89 (1958). — 2. Barcza L.—Burger K.: Az ortohangyasav-etilészter vizsgálata. Magy. Kém. Folyóirat **69,** 178 (1963).

# MEGHATÁROZÁSOK BRÓMOZÁSOS REAKCIÓKKAL

A szerves vegyületek és az elemi halogének között lejátszódó folyamatok közül analitikai célra főként a bróm, egyes esetekben a jód reakciói használhatók fel. A klór túl erélyes hatást fejt ki a vegyületekre, azokat részben el is roncsolja, így a klórozásos reakciók többnyire nem egyértelműek. A klórtartalmú mérőreagens készítése is körülményes. A jód közismerten gyenge halogénező szer. Analitikai szempontból a brómozásos folyamatok a legelőnyösebbek.

Az általánosságban „brómozásos (jódozásos) meghatározások" néven említett analitikai eljárások között — a reakciókban részt vevő szerves vegyületek funkciós csoportjaitól függően — a következő reakciótípusokat különböztetjük meg:

1. telítetlen alifás, homo- és heterociklusos vegyületeknek *bróm-*, illetőleg *jódaddíciós* reakciója;
2. főként oxi- és aminoszubsztituált aromás és kondenzált aromás vegyületeknek, továbbá néhány heterociklusos származéknak többnyire *brómszubsztitúciós* reakciói;
3. redukáló tulajdonságú vegyületek *oxidációs* reakciói;
4. az itt említett reakciókkal egyes esetekben párhuzamosan fellépő *eliminációs* reakciók, mint dekarboxilozás, dezaminálás.

A felsorolt reakciótípusok bármelyike — ha nagy sebességgel játszódik le — *közvetlen titrimetriás* mérésre is felhasználható. Ehhez pontosan ismert és legalább a mérés időtartama alatt változatlan összetételű mérőreagens szükséges. A titrálás végpontját jelző vizuális vagy műszeres indikáció szintén elengedhetetlen feltétel.

A nem pillanatszerűen lejátszódó reakciók csak *közvetett titrimetriás* mérésekre alkalmasak. Szintén pontosan ismert összetételű mérőreagensre van szükségünk. Minthogy ez esetben a meghatározásra elfogyott mérőreagens mennyiségét a mérőreagens fölöslegének visszamérésével állapítjuk meg, az eljárás csakis olyan vegyületekhez használható, melyeknek a reakciótermékei a visszamérés során nem bomlanak el, nem alakulnak vissza. A közvetett módszer csakis olyan készítmények vizsgálatára alkalmas, melyek idegen redukáló vagy brómozódó anyagot nem tartalmaznak.

Új és igen szelektív meghatározási lehetőséget biztosít egyes esetekben a brómozás során képződött *reakciótermékek analízise.*

# A BRÓMOZÁSOS MEGHATÁROZÁSOK ALAPREAKCIÓI ÉS REAGENSEI

## ALAPREAKCIÓK

Az addíciós, szubsztitúciós, és oxidációs reakciókon alapuló közvetlen és közvetett titrimetriás mérésekre többnyire a brómozásos eljárásokat használjuk. A *bromatometria mérőoldata* a pontos és állandó összetételű kálium-bromát-oldat. További előnye, hogy a bromátion — a kísérleti körülményektől függően — különböző folyamatokon keresztül képes a reakciókban részt venni.

A bromátion legáltalánosabban felhasznált reakciója magas bromidion-koncentrációjú és erősen savas közegben játszódik le. Ilyenkor a

$$BrO_3^- + 5\,Br^- + 6\,H^+ = 3\,Br_2 + 3\,H_2O \qquad (1)$$

egyenlet szerint egyértelműen csak elemi bróm ($Br_2$) képződik. A kálium-bromát mérőoldat tehát egyszersmind brómoldat is. A *Győry-féle* közvetlen titrálások során a mérendő vegyületnek bromidiont tartalmazó és sósavval, esetleg kénsavval megsavanyított oldatát titráljuk. A becseppenő mérőoldat hatására az (1) egyenlet értelmében folyamatosan képződik a bróm, mely a mérendő vegyülettel rögtön reakcióba is lép. A *Koppeschaar-féle* közvetett brómozásnál a mérendő vegyület semleges vagy gyengén lúgos oldatában oldott kálium-bromidból és az ismert fölöslegben hozzámért kálium-bromátból az elegy megsavanyításakor pontosan ismert mennyiségű bróm fejlődik. Mivel ezekhez a mérésekhez jól záró, csiszolt dugós, ún. brómozólombikokat használunk, akár több órás brómozást igénylő folyamatok is felhasználhatók analitikai célra. A bróm fölöslegét főként jodometriásan, ritkábban arzenit mérőoldattal mérjük vissza.

A bromát- a bromidionnal — ha mólarányuk 1 : 2, valamint a rendszer kloridiont is tartalmaz elegendő mennyiségben — sav hatására elemi bróm helyett bróm-monoklorid (BrCl) képződése közben reagál:

$$BrO_3^- + 2\,Br^- + 3\,Cl^- + 6\,H^+ = 3\,BrCl + 3\,H_2O\,. \qquad (2)$$

A bróm-monoklorid szintén alkalmas addíciós, szubsztitúciós és redoxi-reakciókra egyaránt, sőt a brómnál erélyesebben és gyorsabban reagál. A bróm-monoklorid molekulája ugyanis polárosabb az elemi bróménál, s így a reagáló vegyület polarizációs hatására a heterolitikus disszociációja is nagyobb fokú lesz, mint a brómé:

$$BrCl \rightleftarrows Br^+ + Cl^-, \qquad (3)$$

$$Br_2 \rightleftarrows Br^+ + Br^-. \qquad (4)$$

Ennek következtében a szubsztitúciós és addíciós reakciók sokkal gyorsabban játszódnak le bróm-monokloriddal, mint brómmal. A bróm-monoklorid heterolitikus disszociációja higany(II)sókkal tovább fokozható, mivel a képződő $[HgCl_4]^{2-}$-komplex a (3) folyamat egyensúlyát a felső nyíl irányába tolja el. Ily módon higany(II) jelenlétében a bróm-monoklorid addíciója

még sztérikusan gátolt esetekben is viszonylag gyorsan végbemegy. Az elemi bróm a higany(II)-kloriddal szintén bróm-monokloridot képez:

$$HgCl_2 + 2\ Br_2 = HgBr_2 + 2\ BrCl. \qquad (5)$$

A bróm-monoklorid nagyobb reakcióképességére utal a standard redoxipotenciál értéke is ($E_{0BrCl/Br^-} = +1{,}20$ V, illetőleg erősen sósavas közegben a képződött sósavas komplex esetében $E_{0BrCl\ kompl./Br^-} = 1{,}3$ V; ugyanakkor az $E_{0Br_2/Br^-} = +1{,}08$ V).

A brómátion a bromidiont nem tartalmazó erősen sósavas közegben bróm-monoklorid és klór képződésén keresztül vesz részt a reakcióban:

$$BrO_3^- + 5\ Cl^- + 6\ H^+ = BrCl + 2\ Cl_2 + 3\ H_2O\ . \qquad (6)$$

A (6) egyenlet szerinti folyamat természetesen csak a titrálás kezdetén játszódik le, mivel a titrálás folyamán növekvő koncentrációban bromidion is termelődik. Így a folyamat fokozatosan a bróm-monoklorid, majd brómképződés javára tolódik el, és a klórképződés pedig csökken. (Ez azt is jelenti, hogy a kezdetben nagy sebességgel meginduló reakció éppen a titrálás végére lassul le, amikor a mérendő vegyület koncentrációcsökkenése miatt egyébként is lelassul a folyamat.)

A brómátion az előzőktől eltérő módon 40—60%-os kénsavas közegben elemi bróm, klór, illetőleg bróm-mono-klorid képződése nélkül is redukálható (7), ha a rendszer halogenideket nem tartalmaz. A brómátból képződő bromidot pedig ezüst-szulfáttal vagy higany(II)-szulfáttal AgBr, illetve $HgBr_2$-ként kötjük meg:

$$BrO_3^- + 6\ H^+ + 6\ e = Br^- + 3\ H_2O\ . \qquad (7)$$

Ez a redoxifolyamat katalizátorok jelenlétében igen erélyes oxidációkra ($E_{0BrO_3^-} = +1{,}42$ V) képes. Természetesen sem halogénaddíciós, sem szubsztitúciós reakciókra nem alkalmas.

## MÉRŐOLDATOK

A különböző típusú *bromatometriás mérésekhez* többnyire 0,1, illetve 0,01 n *kálium-brómát*, egyes feladatokhoz 0,1 n *bróm-monoklorid mérőoldatokat* használunk.

Pontos összetételű *bróm-monoklorid mérőoldatot* szintén a kálium-brómát mérőoldatból készíthetünk. A közvetett mérések céljára legegyszerűbb, ha olyan 0,1 n kálium-brómát mérőoldatot tartunk készletben, mely 1000,00 ml-enként 2,7835 g analitikai tisztaságú kálium-brómátot és 3,9670 g analitikai tisztaságú kálium-bromidot tartalmaz. Ez a mérőoldat ugyanúgy állandó, mint a káliumbromát mérőoldat. E mérőoldatból — ha bróm-monoklorid mérőoldatként kívánjuk használni — a szükséges mennyiséget hozzámérjük a vizsgálandó készítmény semleges oldatához, majd annyi 20%-os sósavval elegyítjük, hogy az oldat savkoncentrációja 1,5—2 n legyen. (Ez a bromidtartalmú bromát mérőoldat természetesen brómoldatként is használható. Mindössze a titrálandó oldatban eleve kb. 1%-nyi kálium-bromidot

kell oldani, s így savanyításkor a bróm-monoklorid helyett bróm képződik.)

A közvetlen titrálások céljára a fenti mérőoldat nem alkalmas. Helyette 2,7835 g kálium-bromátot és 3,9670 g kálium-bromidot 250,00 ml-es mérőlombikban oldunk. Esetenként e törzsoldat 25,00 ml-es részletét 100,00 ml-es mérőlombikban 36,5 ml 20%-os sósavval elegyítjük, és desztillált vízzel jelig töltjük. Az így kapott mérőoldat titerét jodometriásan vagy 0,100 n hidrazin-szulfát-oldatot p-etoxi-krizoidin indikátor jelenlétében titrálva ellenőrizzük. A bróm-monoklorid-oldatot sötét helyen eltartva, titere néhány napig nem csökken, sőt 3 hónap alatt is csak 3—5%-nyit gyengül. (E mérőoldattal legegyszerűbben Winkler-féle tartályos büretta segítségével dolgozhatunk.)

A *jódaddíción és jódszubsztitúción* alapuló eljárások csökkentebb jelentőségűek. A *jódoldatot* inkább oxidációs reakciókhoz használják. A jódoldatnál előnyösebb tulajdonságú a *jód-monoklorid* mérőoldat, melynek erősen sósavas oldatát a jodát- és jodidion reakciója alapján lehet előállítani a

$$IO_3^- + 2\,I^- + 3\,Cl^- + 6\,H^+ = 3\,ICl + 3\,H_2O \qquad (8)$$

egyenlet értelmében.

A jód-monoklorid jódnál magasabb redoxipotenciálja folytán sokkal erélyesebb reagens, így mind addíciós és szubsztitúciós, mind pedig redoxireakciókhoz is alkalmas.

## INDIKÁCIÓ

A *közvetlen* brómozásos eljárások reverzibilis redoxi-indikátorok nélkül gyakorlatilag csak a szervetlen redoxifolyamatokhoz (arzén-, antimontitrálás) használhatók. Szerves vegyületeknek addíción, szubsztitúción vagy oxidáción alapuló brómozásos meghatározásához a reverzibilis végpontjelzés elengedhetetlen.

A vizuális indikáció céljaira legáltalánosabban használható indikátor a *p-etoxi-krizoidin*. Sósavval vagy kénsavval savanyított oldatban 1—4n savkoncentráció mellett működik, függetlenül a közeg bromidion-koncentrációjától. Színváltozása élénkvörösből halványsárgába.

Az *α-naftoflavon* használhatósága valamivel korlátozottabb. Szintén kb. 1—4 n savkoncentráció szükséges, de csakis elemi bróm képződésével járó folyamatokhoz alkalmas. Mivel a végpontban brómadszorpciós vegyület képződik, 40° fölötti hőmérsékleten már nem működik. A nem sztöchiometrikus arányban túlbrómozódó vegyületeknél az indikátor végpontjelzése kissé bizonytalan.

A 4 n-nál töményebb savkoncentrációjú oldatokhoz a kelatometriából ismert *pirokatechinibolya* használható redoxi-indikátorként.

A vizuális indikáció mellett egyes esetekben (színes oldatok) előnyösebb *elektrometrikus végpontjelzést* használni (potenciometriás, „deadstop").

A *közvetett* meghatározásokhoz bromatometriás redoxi-indikátorokat legfeljebb olyankor használunk, mikor az eljáráshoz csak kis brómfölösleg szükséges.

A brómozás során képződött *reakciótermékek meghatározásán* alapuló módszerekhez többnyire sem brómozó mérőoldat, sem indikátor nem szükséges. Általában brómos víz fölöslegével reagáltatjuk a mérendő vegyületet. A bróm fölöslegét fenol fölöslegével kell megkötni bróm-fenolként, ha a képződött reakcióterméket (pl. kinon) jodometriásan kívánjuk mérni. Más esetben (pl. ammónia) szulfitoldattal is megköthetjük a bróm fölöslegét. (E módszer részleteire az egyes meghatározások során térünk ki.)

## MEGHATÁROZÁSOK ADDÍCIÓS REAKCIÓK ALAPJÁN

A telítetlen szerves vegyületek halogénaddíciós reakciója során — a kettős kötés polarizáló hatására — a heterolitikus disszociációt szenvedő brómmal, illetőleg bróm-monokloriddal dibróm-, illetve bróm-klór-addíciós származék keletkezik. A reakció a bróm-monokloriddal — annak könnyebb polarizálhatósága folytán — nagyobb sebességgel játszódik le, mint brómmal. A dihalogénszármazék az addíciót követően gyakran hidrolízist szenved. Ilyenkor a hidrogénben szegényebb szénatomhoz kapcsolódott halogén OH-csoporttal cserélődik ki, miközben hidrogénion és halogenidion képződik. Példaként az allilalkoholt említjük, mely egyébként olyan sebességgel addicionálja a brómot is, hogy meghatározására a közvetlen bromatometriás titrálás is alkalmas:

$$CH_2{=}CH{-}CH_2OH + Br_2 = CH_2Br{-}CHBr{-}CH_2OH, \quad (9)$$

$$CH_2Br{-}CHBr{-}CH_2OH + H_2O = CH_2Br{-}CHOH{-}CH_2OH + H^+ + Br^-. \quad (10)$$

Miként a reakciókból is látható, a hidrogénben szegényebb szénatomon cserélődik ki a bróm, és alakul ki szekunder alkoholcsoport. Bróm-monoklorid addíciója esetében a hidrogénben szegényebb szénatomhoz midig a klór kapcsolódik, és így a hidrolízis során is mindig kloridion termelődik.

Az addíción alapuló meghatározások metodikai szempontból többnyire a közvetett eljárások közé tartoznak, mivel az addíciós folyamat legtöbbször időreakció. Gyakran a kettős kötés közelében levő nagyobb csoportok elhelyezkedése térben is gátolja a halogén belépését (pl. hexobarbitál). Ilyen esetekben hatásosabb lesz az addíció bróm-monokloriddal. Sőt, ha a bróm-monoklorid heterolitikus disszociációját higany(II)-szulfáttal fokozzuk, még az addícióra általában alkalmatlannak tartott vegyületeket is kvantitatív reakcióra lehet kényszeríteni (pl. maleinsav, fumársav). A bróm-monoklorid elektrofil tulajdonsága folytán még a telítetlen alifás aldehidek nukleofil kettős kötése is szelektív addícióra képes anélkül, hogy az egyébként redukáló, de szintén elektrofil tulajdonságú karbonilcsoporttal reakcióba lépne (pl. fahéjaldehid, akrolein).

Az addíciós termékek képződése kettős kötésenként két-két egyenérték bróm-, illetve bróm-monoklorid-fogyasztással jár. A képződött addíciós termékek mellett — még ha azok hidrolízist is szenvednek — a mérőoldat fölöslegét jodometriásan vissza lehet mérni. A hidrolízis sem az egyenértékviszonyt, sem a jodometriás visszamérést nem befolyásolja.

## A ZSÍRSAVAK VIZSGÁLATA

A gyógyszervizsgálatban a zsírsavak *jódszámmeghatározásán* kívül főleg telítetlen oldallánccal rendelkező néhány vegyület mérése alapszik addíción. A zsírsavak „jódszámát" a Gyógyszerkönyv is mutatószámként kezeli; a meghatározást metanolos nátrium-bromidos brómoldattal végezteti (Ph. Hg. VI. I. 137. old.). Ez azt jelenti, hogy a megadott értékek csupán az előírt vizsgálati módszer betartása mellett fejezik ki g-ban és jódra számítva a megkötött halogén mennyiségét. A jódszám értéke csak részben van a mért zsírsavak telítetlenségével összefüggésben. A brómmal végzett meghatározás során az addíció mellett oxidációs folyamatok is végbemehetnek. Erre utalnak olyan kísérleti adatok is, melyek szerint a brómozás idejével a jódbrómszám értéke is növekszik. Jellemző adat lehet — különösen az állati viaszok esetében — a *savbrómszám*. Ennek meghatározásához a viasz kloroformos oldatát brómos vízzel reagáltatjuk, majd a bróm fölöslegét higany(I)-kloriddal vesszük el, és a brómozás során termelődött savat metilnarancs mellett megtitráljuk [17, 18].

## VINILCSOPORTÚ VEGYÜLETEK MEGHATÁROZÁSA

A vinilcsoporttal szubsztituált vegyületek közül a kinin meghatározása jelentős. Brómozás során csak a vinilcsoporton megy végbe addíciós folyamat, sem brómszubsztitúciós, sem oxidációs folyamatok nem játszódnak le az egyébként meglehetősen nagy molekulán. (E módszer analitikai értékelését és a meghatározások részleteit a 254. oldalon ismertettük.

## A DIALLIL-BARBITURSAV MEGHATÁROZÁSA

A diallil-barbitursav ellenőrzésére felhasználható a telítetlen allilcsoport brómaddíciós reakciója. Ellentétben az allilalkohollal, a folyamat 100%-os brómfelesleggel is csak hosszabb ideig (30 perc) tartó brómozás után kvantitatív. A meghatározás részleteit illetően a Ph. Hg. V. II. 72. oldalán leírtakra (Allybarbituralum) utalunk.

## A HEXOBARBITURSAV MEGHATÁROZÁSA

Brómaddíció révén mérhető az *5-(1-ciklohexenil)-1,5-dimetil-barbitursav* (hexobarbitál) is. A szokásos Koppeschaar-féle eljárással a brómozás ideje elég hosszú (1 óra), mivel szterikus okok gátolják a bróm gyors addícióját (Ph. Hg. VI. II. 655., 657. old.). A sokkal nagyobb reakcióképességű bróm-monokloriddal azonban oly mértékben megnő a reakció sebessége, hogy 0,1 n méretben dolgozva, már 2 perc alatt kvantitatív a bróm-monoklorid addíciója. A meghatározás során primeren keletkező bróm-klórvegyületről a klór spontán lehasad, és OH-csoport lép helyébe. (A kipreparált addíciós termék klórt egyáltalában nem, brómot pedig csak a mono-

brómszármazéknak megfelelő százalékban tartalmaz.) Az addíciós reakciót a megadott savkoncentrációtól kisebb-nagyobb mértékben eltérő savtartalom nem zavarja. A reakcióidőt 15—20 percen túl növelve, már a számítottnál magasabb értékeket kapunk.

A meghatározáshoz analitikai pontossággal mért 20—200 mg hexobarbitursavnak megfelelő anyagot brómozólombikban 30 ml vízben oldunk. (A hexobarbitál oldódását néhány csepp 2 m nátronlúggal segítjük elő.) Az ismert fölöslegben hozzámért bróm-monoklorid mérőoldat 25—400%-os feleslegben lehet. Az elegyet 10 ml 20%-os sósavval savanyítjuk meg. 5 perc reakcióidő eltelte után a brómozólombikba 10 ml 5%-os frissen készült kálium-jodid-oldatot csurgatunk, s a kiválott jódot 0,1 n nátrium-tioszulfát-oldattal mérjük.

1 ml 0,1 n bróm-monoklorid-oldat 11,81 mg hexobarbitált, illetve 12,91 mg hexobarbitál-nátriumot mér.

## TELÍTETLEN ALDEHIDEK MEGHATÁROZÁSA

A telítetlen aldehidek (akrolein, krotonaldehid, fahéjaldehid) és a bróm-monoklorid között csak addíciós reakció megy végbe.

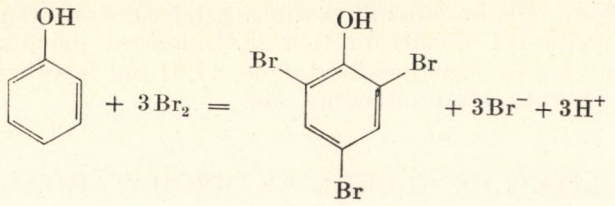
A meghatározáshoz a vízben oldódó aldehidekből célszerű 0,1 n vizes oldatot készíteni. Brómozólombikba, kb. 3—20 ml 0,1 n bróm-monoklorid-oldattal egyenértékű aldehidnek megfelelő törzsoldatmennyiséget mérünk be, és legalább 5%, de legfeljebb 100% fölöslegben bromidtartalmú kálium-bromát mérőoldattal (343. old.) elegyítjük. Az elegyet 5—10 ml 20%-os sósavval savanyítjuk meg, és 5 percig várakozunk. A brómozási idő elteltével 10 ml frissen készült 5%-os kálium-jodid-oldatot juttatunk a brómozólombikba, s a mérőoldat fölöslegével egyenértékben kiválott jódot 0,1 n nátrium-tioszulfát-oldattal megtitráljuk. Egyenértéksúly: m/2.

A vízben nem oldódó fahéjaldehidből etanolos oldatot készítünk, s ennek számított mennyiségét mérjük be a brómozólombikba. Tekintettel arra, hogy az etanol ugyan lassan, de szintén redukálja a bróm-monokloridot, ezért csak kis fölöslegben és rövid ideig reagáltatjuk az aldehidet. Winkler-féle tartályos bürettából közvetlenül titráljuk éppen maradandó sárga színig a fahéjaldehidet, majd rögtön 0,20 g kálium-jodidot szórunk az oldatba, és a bróm-monoklorid fölöslegtől kiválott jódot 0,1 n nátrium-tioszulfát-oldattal megmérjük. Egyenértéksúly: m/4.

# MEGHATÁROZÁSOK SZUBSZTITÚCIÓS REAKCIÓK ALAPJÁN

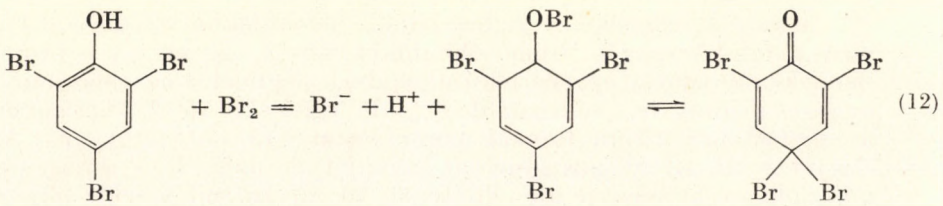
## FENOLOK ÉS FENOL-KARBONSAVAK MEGHATÁROZÁSA

A fenol bróm fölöslegével tetrabróm-fenol képződése közben reagál. Az aromás gyűrűn levő OH-csoport ugyanis az orto- és para-helyzetű hidrogénekre lazítólag hat, s így ezeken a helyeken brómszubsztitúció zajlik le:




(11)

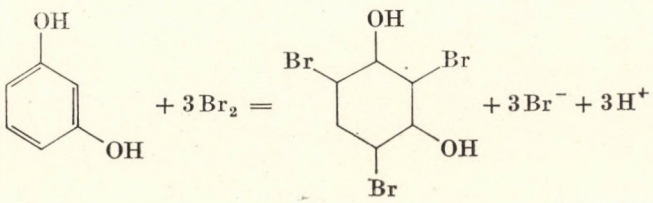
A tribróm-fenol a bróm fölöslegével tetrabróm-fenolt képez:



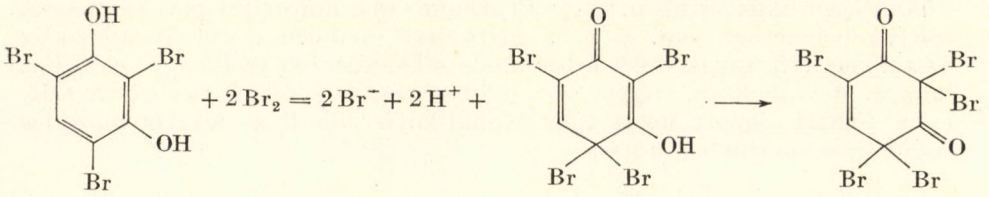

(12)

A fenol KOPPESCHAAR szerinti közvetett mérésekor azonban a tetrabrómszármazék a jodidiontól tribróm-fenollá redukálódik, s így tulajdonképpen m/6 egyenérték alapján mérjük.

A difenolok közül a rezorcin először szintén tribrómszármazékot ad, minthogy az 1-es OH-csoporthoz képest orto- és para-helyzetű szénatomon a szubsztitúciós lehetőség adva van. A rezorcin brómfölöslegével pentabróm-rezorcinná alakul, mely már ciklikus diketon [71]. A bróm fölöslegének jodometriás visszamérésekor a pentabrómszármazék ismét tribróm-rezorcinná alakul, tehát az egyenérték itt is m/6:

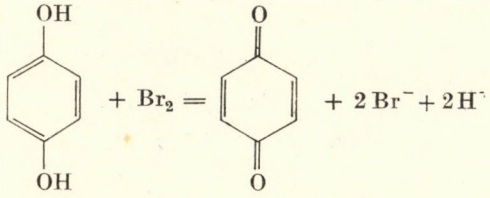



(13)

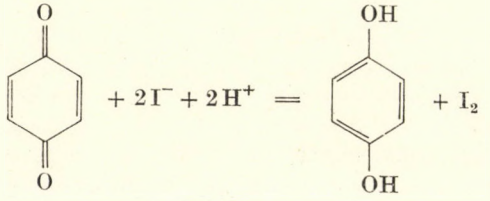


(14)

A hidrokinon és a pirokatechin közvetett brómozással nem mérhetők, mert a képződött orto-, illetve para-kinon a brómfölösleg jodometriás visszamérésekor szintén redukálódik, ami azt a látszatot kelti, mintha ezek a vegyületek nem reagálnának brómmal:

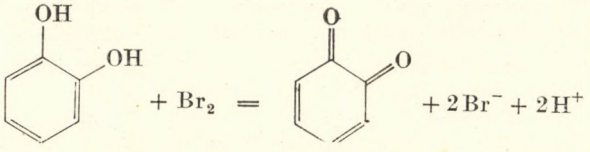


(15)

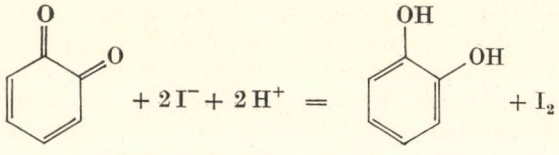


(16)

illetőleg:



(17)

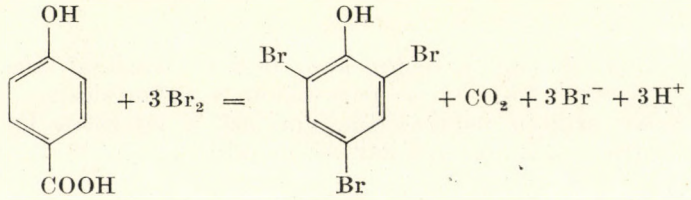


(18)

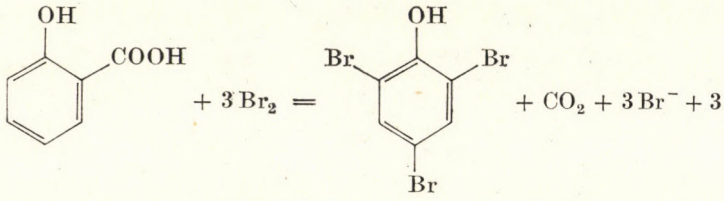
(Mindkét vegyület mérésére az 361. oldalon még visszatérünk.)

A *fenol-karbonsavak* szintén tribróm-fenollá alakulnak, de a reakció lassúbbá válik, minthogy a tribróm-fenol képződéséhez előbb a karboxilcsoportnak le kell szakadni a molekuláról (dekarboxilozódás). Lényeges

különbséget okoz azonban, hogy a karboxil- és a hidroxilcsoport egymással milyen helyzetben van. A p-oxi-benzoesav esetében a dekarboxilozódás viszonylag elég gyors, ezért a brómozás sebessége alig csökken a fenoléhoz képest. A szalicilsav, vagyis az o-oxi-benzoesav esetében viszont az OH- és a COOH-csoport közti hidrogénhíd-kötés miatt a dekarboxilozódás tekintélyes mértékben lelassul:




(19)




(20)

Mindkét vegyület — hasonlóan a fenolhoz — tetrabróm-fenollá is alakulhat, de a bróm fölöslegének visszamérésekor csak a tribróm-fenol marad meg.

A *p-oxi-benzoesav alkilésztereit*, a *szalicilsav metilészterét* csak előzetes lúgos elszappanosítás után brómozhatjuk. Az acetil-szalicilsavat csak lúgos dezacetilálás után tudjuk mérni — mint a szalicilsavat. A *benzoesav* és az *acetil-szalicilsav* nem brómozódik, sőt bróm-monokloriddal sem reagál.

A KOPPESCHAAR szerinti közvetett meghatározásokhoz fenol, rezorcin és p-oxi-benzoesav esetében 100% brómfölösleg mellett 15 perces, a szalicilsav esetében már 60 perces brómozási idő szükséges. (Az említett vegyületek KOPPESCHAAR szerinti brómozásos meghatározásának részleteit illetően a Gyógyszerkönyv vonatkozó cikkelyeire utalunk: Ph. Hg. VI. II. 383., 408., 749., 751., 868., 903. old.)

Valamennyi itt felsorolt vegyület közvetett szubsztitúciója bróm-monoklorid esetében erősen meggyorsul, így a bróm esetében a 15 perces brómozási idők 1 percre, a 60 percesek 2—3 percre csökkennek, sőt 5 percnél hosszabb reakcióidő esetében már magasabb értékeket kapunk.

Az acetil-szalicilsav — mint már említettük — nem brómozható. Az acetil-szalicilsavban levő szalicilsav meghatározására a bróm-monokloridos reakció alkalmas a folyamat rövid reakcióideje miatt. A Koppeschaar-féle eljárás e célra alkalmatlan, mert 60 percig tartó brómozás miatt még savas közegben is részleges dezacetilálódás következik be.

A bróm-monokloriddal való közvetett brómozásos meghatározásokhoz a fenolból, rezorcinból, szalicilsavból, p-oxi-benzoesavból szükség esetén gyengén meglúgosított vizes oldatokat készítünk. A törzs-

oldat 5—10 ml 0,1 n oldatnak megfelelő mennyiséget brómozólombikba mérjük, s térfogatát 80—100 ml-re egészítjük ki. Ezután a bromidtartalmú kálium-bromát mérőoldatból (343. old.) kb. 100%-nyi fölöslegnek megfelelő mennyiséget mérünk be, majd 10 ml 20%-os sósavval az elegyet megsavanyítjuk. Szalicilsav és származékai esetében 2 perc, a többi esetben $^1/_2$—1 perc brómozási idő elteltével 0,5—1 g kálium-jodidnak frissen készült tömény oldatát juttatjuk a lombikba, s a bróm-monoklorid fölöslegét jodometriásan visszamérjük.

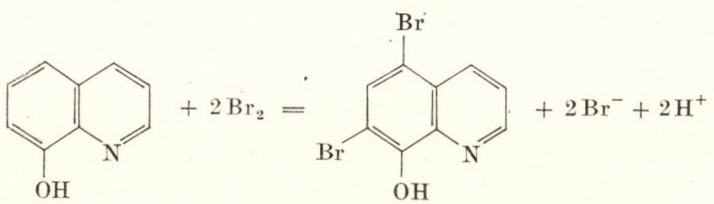
Acetil-szalicilsavat tartalmazó készítmények szabad szalicilsavtartalmát szintén így határozzuk meg, azzal a különbséggel, hogy a mintát csak vízben oldjuk, majd rögtön bróm-monokloriddal reagáltatjuk. (A lúgos oldás vagy késlekedés már részleges dezacetilálást eredményezhet!)

## NAFTOLOK ÉS NAFTOL-SZULFONSAVAK MEGHATÁROZÁSA

A naftolok és naftol-szulfonsavak közül (utóbbiak reagensként használatosak) a 2-naftol-származékok gyorsan brómozódnak, és 1-bróm-2-naftol-származékok képződnek. Amennyiben a 8-as helyen szubsztituens van (pl. szulfonsav), akkor a brómszubsztitúció térben már gátolt. Ez a gátló hatás egyben a 2-naftol-3,6-diszulfonsavnak (*R*-sav) a 2-naftol-6,8-diszulfonsav (*G*-sav) melletti mérését teszi lehetővé. (Kénsavas közegben legalább 1—2%-os kálim-bromid-oldatban brómozunk, s a bróm fölöslegét rögtön visszamérjük [36].)

## AZ o-OXI-KINOLIN MEGHATÁROZÁSA ÉS IZOLÁLÁSA

Az o-oxi-kinolin (8-oxi-kinolin), mely külsőleges fertőtlenítőként is használható (a szulfonsav és dihalogén-szulfonsav származékai belső fertőtlenítők), brómmal dibrómszubsztitúciós vegyületet képez:




(21)

A brómozásnál óvakodni kell a nagy brómfeleslegtől, mert túlbrómozódik.

A meghatározáshoz 20—40 mg o-oxi-kinolinnak megfelelő mennyiséget célszerű felhasználni, melyet brómozólombikban kevés sósavban oldunk, majd az oldatot meglúgosítjuk. A kálium-bromát mérőoldatot a számítotthoz képest mindössze 10—20%-nyi fölöslegével elegyítjük, 0,5—1 g kálium-bromidot oldunk fel, és 15—20 ml 20%-os

sósavval megsavanyítjuk. Az elegyet 5 percig sötét helyen hagyjuk állni, majd a bróm fölöslegét jodiddal elvesszük. A kiválott jódtól zavaros oldatot mintegy 300 ml vízzel meghígítjuk, különben vízben nehezen oldódó jódvegyületek keletkeznek, melyek csak igen lassan redukálhatók tioszulfáttal. Egyenértéksúly: m/4.

*Oldószer-extrakciós elválasztás*

Az o-oxi-kinolint redukáló tulajdonságú anyagok jelenlétében a brómozásos módszerrel csakis előzetes elválasztás után mérhetjük. A vegyület a fenolos OH-csoport folytán egyrészt savi, a heteronitrogén folytán bázikus karakterű. Ennek következtében sem lúgos, sem pedig savas közegből nem rázható ki. Nátrium-acetáttal vagy kálium-nátrium-tartaráttal tompított oldatban éterrel vagy kloroformmal tökéletesen kirázható a vizes oldatból.

A meghatározáshoz kb. 20—300 mg o-oxi-kinolinnak megfelelő mennyiségű mintát használhatunk fel, melyet 10 ml 0,1 n, illetve n sósavban (esetleg melegítve) oldunk, majd 50 ml-re egészítjük ki az oldat térfogatát. Az oldatban 5 g kristályos nátrium-acetátot vagy kálium-nátrium-tartarátot oldunk, majd az o-oxi-kinolint 20—20 ml-es kloroformrészletekkel rázzuk ki. Négy-ötszörös kirázás általában elegendő. Az egyesített kloroformos oldatokat 2—3-szor 10—10 ml 5%-os nátrium-acetát-oldattal vissza is kell rázni. A kloroformban oldott o-oxi-kinolint szintén a brómozásos módszerrel határozzuk meg. A kloroformos oldatot ezért 10 ml n sósavval megsavanyítjuk, s a kloroform zömét ledesztilláljuk. Az utolsó kloroformrészleteket a sósavas oldatból kiforraljuk. Erősen savas oldatban az o-oxi-kinolin vízgőzzel nem illékony.

Olyan esetekben, midőn az o-oxi-kinolin mellett erősen savanyú vagy lúgos oldatban éterrel, kloroformmal kioldódó egyéb anyagok is vannak, azokat célszerű az oxin mellől éterrel vagy kloroformmal kirázni. A kenőcsök, illetőleg a kúpok alapanyagait viszont erősen savanyú közegben petroléteres kirázással távolíthatjuk el.

*Desztillációs elválasztás*

Az o-oxi-kinolin sem erősen savas, sem erősen lúgos közegben vízgőzzel nem illékony, de nátrium-acetáttal vagy kálium-nátrium-tartaráttal tompított oldatból már ledesztillálható. Az o-oxi-kinolinnak ezt a tulajdonságát desztillációs elválasztásra lehet minden olyan esetben felhasználni, midőn a kísérő anyagok adott $p_H$-nál nem desztillálnak át vagy nem bomlanak.

A kb. 20—40 mg o-oxi-kinolint tartalmazó mintát desztillációhoz ugyanúgy készítjük elő, mint az oldószeres elválasztáshoz. Ezután a 8. ábra (143. old.) szerinti desztilláló készülékből kb. 10 ml-t desztillálunk le. Szedőként 500 ml-es brómozólombikot használunk. Rendszerint

már az első részlettel távozik az o-oxi-kinolin, de szükség esetén a lombikba 10 ml desztillált vizet juttatva, újabb 10 ml-nyit desztillálunk le Gyakran az átdesztilláló o-oxi-kinolin a hűtő falán megtapad. Ezt könnyen eltávolíthatjuk, ha a hűtést egy kis időre leállítjuk. Ilyenkor a forró gőz magával ragadja az o-oxi-kinolint, s a szedőbe viszi.

A vizsgálandó gyógyszerkészítmények összetételétől függően gyakran mindkét elválasztási módszert is kombinálni kell.

A megoldott elválasztási feladatok közt említjük a következőket:

Az o-oxi-kinolint *fenacetin mellől* legegyszerűbb 1—2%-os sósavval kioldani, majd a sósavas oldat közömbösítése és tompítása után következhet egy további tisztítás desztillációval. Kénsavas oldatból éterrel vagy kloroformmal ki is rázható a fenacetin.

*Amidazofén mellől* csak kétszeres desztillációval lehet az o-oxi-kinolint elkülöníteni.

*Hexametilén-tetramin mellől* kloroformmal csak 5—6-szoros kirázással lehet tökéletesen eltávolítani a o-oxi-kinolint. A kloroformos oldatrészleteket 10 ml 5%-os nátrium-acetát vagy kálium-nátrium-tartarát oldatrészletekkel háromszor vissza is kell rázni. További lehetőség a hexametilén-tetramin mellőli elválasztásra a savas desztillálás. A desztillációhoz ez esetben is 20—40 mg o-oxi-kinolin mennyiséget használhatunk fel, melyet 30 ml n sósavban oldunk, s még 2 ml tömény foszforsavval is elegyítjük. Az oldat térfogatát 3 ml-ig betöményítjük, majd 30—30 ml n sósavval még kétszer megismételjük a desztillációt. Ilyenkor a sav hatására elbomló hexametilén-tetraminból formaldehid távozik. Ezt legjobb mindjárt kevés vizet is tartalmazó 200 ml-es mérőlombikban felfogni. Az így kapott formaldehid-oldatból a hexametilén-tetramin-tartalmat az aldehid-cianhidrin képződésen alapuló jodometriás módszerrel mérhetjük meg (286. old.).

A hexametilén-tetramin eltávolítása után a savanyú o-oxi-kinolin-oldatot nátronlúggal gondosan semlegesítjük, majd nátrium-acetáttal tompított oldatból az o-oxi-kinolint már ledesztillálhatjuk.

A desztillációval lehet kinyerni az o-oxi-kinolint a bórsav, kinin-diszulfát, kakaóvaj kisérőanyagok mellől, valamint az o-oxi-kinolin-, lanolin-, talkum- és magnézium-karbonát-tartalmú hintőporból.

A fenacetin, amidazofén, hexametilén-tetramin elválasztására közölt eljárások azért jelentősek, mert segítségükkel pontosan megállapítható, hogy a belsőleges használatra való o-oxi-kinolin-szulfonát nem tartalmaz-e o-oxi-kinolin-szennyezést.

## ANILINSZÁRMAZÉKOK MEGHATÁROZÁSA

Az *anilin* — hasonlóan a fenolhoz — brómmal tribróm-szubsztitúciós vegyületet, tribróm-anilint képez. A gyógyszerként használt *acetanilid* híg kénsavas dezacetilálás után — mint anilin — 15 perces brómozással mérhető a Koppeschaar-féle módszerrel. Az egyenértéksúly: m/6 (lásd. Ph. Hg. VI. II. 375. old.).*Az amino-karbonsav*-származékok közül a p-amino-benzoe-

savas etilészterről (norkain) az észterkötésben levő para-szubsztituált karboxilcsoport 15 percig tartó (fénytől védett) brómozás után sem szakad le, s így csak orto-dibróm-származék alakul ki (Ph. Hg. VI. II. 822. old.). A p-amino-benzoesavnak alkil-amino-alkohollal képezett észtereinél (prokain) a brómszubsztitúció az észterkötés védőhatása folytán szintén csak dibrómszármazékhoz vezet, de a brómfölösleg jodometriás visszamérése többnyire pontatlan.

Az *orto-, meta- és para-amino-fenolok, aminofenol-éterek* (fenacetin), az orto-, meta- és para-fenilén-diaminok a Koppeschaar-féle módszerrel mérve, látszólag nem brómozódnak. Valójában ezeknél a termékeknél kinonképződés van, mellyel párhuzamosan az aminok esetében eliminációs folyamatként dezaminálás is végbemegy. A kinonok a brómfölösleg visszamérésekor redukálódnak, ezért brómfogyást nem is észlelhetünk. E vegyületeket a brómozáskor képződött reakciótermékek alapján mint kinont, ammóniát lehet meghatározni (lásd. 361. old.).

*A p-amino-szalicilsav* (fontos tuberkulosztatikum) az aromás magon levő háromfajta szubsztituense révén sokoldalú analitikai meghatározásra nyújt lehetőséget. A karbonsavak vizsgálatánál mint a spontán dekarboxilozódó vegyületek példáját említettük és tárgyaltuk (328. old.).

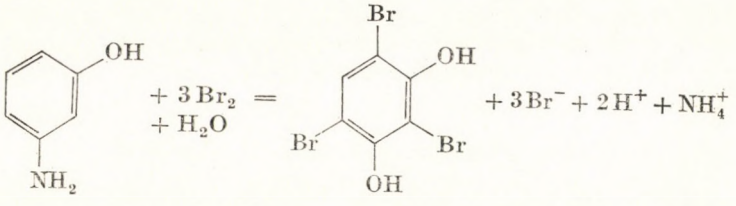
Az ellenőrzésnek egyik lehetősége tehát a dekarboxilozásnál képződött szén-dioxid mennyiségének meghatározása.

A dekarboxilozás után visszamaradt *m-amino-fenol* viszont brómozva dezaminálódik és tribróm-rezorcinná alakul. (A brómozásnál képződött termékek analízise során kloroformmal izolált tribrómvegyület nyomokban sem tartalmazott nitrogént, ezzel szemben a visszamaradt vizes oldatban az 1 mólnak megfelelő ammóniamennyiség kvantitatíve mérhető volt.)




(22)

p-amino-szalicilsav m-amino-fenol




(23)

Az említett folyamat tehát egyrészt mint közvetett brómozásos eljárás értékesíthető, másrészt pedig a brómozáskor képződött ammóniát is meg lehet mérni desztillációs elválasztás után.

*A közvetett brómozáshoz* 0,16—0,20 g p-amino-szalicilsavat előzetesen 2—3-ml 20%-os kénsavval 20 ml térfogatú vizes oldatban 15—20 percig forralva dekarboxilozunk, majd a lehűtött oldatot 100 ml-es mérőlombikba öblítjük, s térfogatát kiegészítjük. Az így kapott törzsoldatnak 10,00 ml-es részleteit használjuk fel brómozáshoz. A brómozólombikba mért és semlegesített oldatban 0,5 g kálium-bromidot oldunk, 10,00 ml 0,1 n kálium-bromát mérőoldattal elegyítjük, majd 3 ml 20%-os kénsavval megsavanyítva, a kiválott brómmal 20 percig hagyjuk állni. Ezután 1 g kálium-jodiddal a bróm fölöslegét megkötjük, s a kiválott jódot 15 perc múlva 0,05 n nátrium-tioszulfáttal megtitráljuk. A tioszulfátoldat faktorát párhuzamos üres kísérletben ellenőrizzük.

1,00 ml 0,1 n kálium-bromát-oldat 2,552 mg p-amino-szalicilsavat mér.

A brómozás hatására dezaminálódott vegyület *ammóniatartalmának* meghatározásához 0,30—0,35 g mintát használunk fel. A vegyületet előzetesen kénsavas forralással dekarboxilozzuk (lásd brómozásos meghatározás), és szintén törzsoldatot készítünk.

A törzsoldat 10,00 ml-es részletét a 8. vagy a 2. ábrán látható desztilláló készülék 100 ml-es lombikjába mérjük, 20 ml 0,1 n kálium-bromát-oldattal elegyítjük (nem szükséges pontosan mérni), 0,5—1 g kálium-bromidot oldunk fel, majd 3 ml 50%-os kénsavval megsavanyítjuk. Az elegyet 20 percig hagyjuk a brómmal állni, majd 4—5 ml 1,5 m nátrium-szulfit-oldattal a bróm fölöslegét elvesszük, s az oldatból a kén-dioxid fölöslegét kiforraljuk. A dezaminálódás során képződött ammónia ledesztillálásához a készüléket összeállítjuk (a csiszolatokat tiszta folyékony paraffinnal kenjük meg), szedőként pedig 20,00 ml 0,01 n sósavat mérünk 100 ml-es Erlenmeyer-lombikba. Ezután a fenolftaleinre nézve lúgos oldatból az ammóniát a szokásos módon kidesztilláljuk (lásd nitrogénmeghatározás 193. old.). A desztilláció befejeztével a szedőben a sav fölöslegét — metilvörös indikátort használva jelzőként — 0,01 n karbonátmentes nátronlúggal mérjük vissza.

1,00 ml 0,1 n sósav 15,31 mg p-amino-szalicilsavat mér.

*A p-szulfanilsav* közvetett brómozáskor tribróm-anilinné alakul. A reakcióban a brómozással együtt tehát deszulfonálás is megy végbe. A szulfanilsavnak szulfonsavon szubsztituált származékairól (pl. a szulfanil-amidokról) nem szakad le szulfonsavcsoport, így többnyire o-dibróm-származékok keletkeznek.

## SZULFANIL-AMID-SZÁRMAZÉKOK BRÓMOZÁSON ALAPULÓ MÉRÉSE

A szulfanilsav-amid, valamint annak sav-amid-csoportján különböző aromás és heteroaromás csoportokkal szubsztituált származékai — a *szulfavegyületek* — igen fontos kemoterápiás készítmények. A szulfonsavval para-helyzetű primer aromás aminocsoport általában szabadon áll. Ily

módon ezek a vegyületek mint primer aromás aminok diazotálhatók (lásd 200. old.). Ez mint analitikai módszer elsősorban fotometriás mérésekhez használható fel kis koncentrációk esetében. E vegyületek kémiai jellemzői között említendő az összes kéntartalom és az összes nitrogéntartalom mérése. A szulfonsav-amid-csoporton szubsztituált termékek a sav-imid-csoport révén savi karakterűek, ezenkívül a hidrogén ezüsttel lecserélhető (lásd sav-amidok, 221. old.). A nem szubsztituált szulfonsav-amid vízmentes ecetsavban perklórsavval bázisként mérhető.

A szulfonsav-amid és a sav-amidon szubsztituált termékek is 70%-os kénsavval hasíthatók. A nem szubsztituált szulfonamid, valamint a szulfaguanidin is a hidrolízis folytán képződött ammóniumsó-tartalom alapján mérhető (lásd sav-amidok). Az aromás, illetőleg heterociklusos csoportokkal szubsztituált szulfonamidok a kénsavas hidrolízis során szulfanilsavra és a szubsztituált csoportokra hasadnak, s ennek analitikai előnyei elsősorban a brómozásos reakciókhoz használhatók ki.

*A szulfanilsav-amid* (Sulfanilamidum, Ph. Hg. V.) — ellentétben a szulfanilsavval — a brómozás során már csak diszubsztitúciós terméket képez, éspedig az aminocsoporthoz orto-helyzetben. Ugyancsak orto-dibróm-szubsztituált termék keletkezik valamennyi olyan szulfavegyület esetében, melyekben a szulfonamidcsoporthoz újabb szulfonsav-amid-molekula kapcsolódik.

A szulfavegyületek meghatározásához a brómozásos mérésnek két módszere is használható. Egyik esetben kis brómfölösleggel brómozunk, így a meghatározást tulajdonképpen közvetlen bromatometriás titrálásként kezdjük meg.

A szulfonamidokat brómozólombikba kevés lúggal oldjuk, majd térfogatukat mintegy 200 ml-re egészítjük ki, s 1—2 g kálium-bromidot is oldunk benne. Az oldatot 25 ml legtöményebb sósavval savanyítjuk meg. Ezután közvetlenül titrálunk 0,1 n kálium-bromát mérőoldattal, éspedig a bróm sárga színének maradandó megjelenéséig. Ezután rögtön kálium-jodidot szórunk az oldatba, s a kivált jódot rövid várakozás után 0,1 n nátrium-tioszulfáttal megtitráljuk.

A másik eljárás során szintén nagyobb brómozólombikba, de kisebb (30 ml) térfogatban — mintegy 10—40% kálium-bromát-fölösleget véve — brómozunk. A bromát mérőoldat bemérése után 10 ml legtöményebb sósavval savanyítunk. A brómozási idő általában 5 perc. Egyes készítményeknél csak jéghűtés közben brómozva kapunk megfelelő értékeket. A bróm fölöslegét szintén jodometriásan mérjük vissza, de a jód kiválása után az elegyet mintegy 300 ml vízzel meg is hígítjuk, nehogy a nehezen oldódó jódadszorpciós vegyületek miatt hibás értékeket kapjuk.

Mindkét említett módszerrel azonos értékeket kapunk, ha szulfanilsav-amidot, acetil-amidot, valamint benzol-szulfonsav-amiddal, alkil-amiddal szubsztituált szulfanilsav-amidokat mérünk. Ezzel szemben piridinnel szubsztituált vegyületeknél a nagyobb brómfölösleggel végzett brómozás esetében már m/6 egyenérték alapon fut le a reakció.

A tiazollal szubsztituált szulfanil-amid szintén m/6 egyenérték alapján vesz fel brómot. A hazai gyártású szulfavegyületeknek egy időben jelentős képviselője, a 4-metil-tiazollal szubsztituált szulfanil-amid (Ultraseptyl), a szulfametil-tiazol a brómmal egyáltalában nem lép reakcióba. Ugyancsak nem brómozódott a szulfavegyületek legelső képviselője, a Prontosil sem, mely tulajdonképpen azofesték.

A szulfanil-amid és a különböző aromás csoporttal szubsztituált szulfanil-amidok 70%-os kénsavval hidrolizálva, szulfanilsavra bomlanak. (A szulfonsav-amiddal szubsztituáltak 2 mól szulfanilsavra bomlanak). A képződött szulfanilsavmolekulák száma szerint a közvetett brómozás egy-egy molekula tribróm-anilin képződéséhez vezet. A szulfanilsav brómozáskor deszulfonálódik.

A szulfavegyületek brómozása — szükség esetén előzetes kénsavas hidrolízissel egybekötve — elég részletes betekintést enged e vegyületek összetételébe. Igen gondos vizsgálatoknál (pl. új vegyületek ellenőrzése) természetesen az összes kén, az összes nitrogén mennyiségének meghatározása sem maradhat ki a vizsgálatból.

A szulfavegyületeket gyógyszerekből szerves oldószerekkel nem lehet kioldani, éterben is, kloroformban is rosszul oldódnak. Amennyiben más nem szulfavegyületekkel együtt fordulnak elő gyógyszerekben, úgy legjobb azokat alkalmas oldószerrel a szulfavegyületek savas vagy lúgos oldatából eltávolítani, tekintettel arra, hogy ez utóbbi vegyületek ásványi savakban, valamint lúgokban jól oldódnak. Igen fontos a kloroformos oldatot savra, illetve lúgos vízzel visszarázni.

### HETEROCIKLUSOS VEGYÜLETEK MÉRÉSE BRÓMSZUBSZTITÚCIÓ ALAPJÁN

A heterociklusos vegyületek brómszubsztitúción alapuló mérésére jellemző példa az azofén. Poláros oldószerben — így vizes oldatban — brómszubsztitúció játszódik le. Ellentétben más szubsztitúciós reakciókkal, a bróm-azofén-származékban a bróm megtartja viszonylag pozitív jellegét, és a bróm-azofén jodiddal azofénné redukálható. Részben emiatt, részben a túlbrómozódás veszélye miatt csakis a közvetlen bromatometriás titrálás használható a meghatározáshoz. (Az azofénmeghatározások részleteit külön fejezet írja le a 259. oldalon.)

## MEGHATÁROZÁSOK BRÓMOS OXIDÁCIÓVAL

A bromatometriás meghatározások külön csoportját azok az oxidációk képezik, melyek egyrészt szervetlen vegyületek mérésére alkalmasak, másrészt a szerves oxidáció során sem addíció, sem szubsztitúció nem játszódik le. E módszerek egyik igen régi példája az arzén(III), antimon(III) meghatározása Győry közvetlen bromatometriás titrálásával. Brómmal meghatározott körülmények között a vas(II) oxidálható még oxalát mellett is. (E módszerek részletesen a 138. és 122. oldalakon találhatók.)

## A HIPOFOSZFIT MEGHATÁROZÁSA

A hipofoszfition brómmal is oxidálható foszfáttá. A reakció kb. 2 óra múltán kvantitatív. Az erélyesebben oxidáló bróm-monoklorid hatására már kb. 40 perc múltával kvantitatíve befejeződik az oxidáció:

$$(H_2PO_2)^- + 2\,Br_2 + 2\,H_2O = PO_4^{3-} + 4\,Br^- + 6\,H^+, \quad (24)$$

$$(H_2PO_2)^- + 2\,BrCl + 2\,H_2O = PO_4^{3-} + 2Br^- + 2\,Cl^- + 6\,H^+. \quad (25)$$

A meghatározáshoz 0,04—0,1%-os törzsoldatot célszerű készíteni. E törzsoldat 10,00 ml-es részletét 300 ml-es brómozólombikban 30—50 ml-re kiegészítjük, majd mintegy 100%-os fölöslegben 0,1 n bromidtartalmú kálium-bromát mérőoldattal (343. old.) elegyítjük. Az oldathoz 5 ml 20%-os sósavat öntünk, s a képződött bróm-monokloriddal 45 percig állni hagyjuk. Ezután 10 ml frissen készült 5%-os kálium-jodid-oldatot juttatunk a brómozólombikba. A bróm fölöslegét jodometrásan visszamérjük. Az egyenértéksúly: m/4.

1,00 ml 0,1 n mérőoldat 2,126 mg kalcium-hipofoszfitot mér.

## A HIDRAZINSZÁRMAZÉKOK MEGHATÁROZÁSA

Igen erélyesen reagál brómmal a *hidrazin*, sőt a *fenil-hidrazin* és az *izonikotinsav-hidrazid* hidrazincsoportja, továbbá a *hidroxil-amin* és a *szemikarbazid*. (A hidroxil-amin-csoporton kívül az oximok, így a dimetil-glioxim is mérhető bróm-monokloriddal, s ez nikkelnyomok mérését is lehetővé teszi.)

A hidrazinszármazékok brómos oxidációja azonban csak extrém savanyú közegben zajlik le egyértelműen:

$$N_2H_4 + 2\,Br_2 = N_2 + 4\,Br^- + 4\,H^+. \quad (26)$$

A reakció során részben nitrogén-hidrogénsav ($HN_3$) is keletkezhet, s így az eredmények alacsonyabbak. Kénsavas közegben csak nitrogén-hidrogénsavig megy az oxidáció.

Kálium-bromát mérőoldattal 0,1 n méretben kb. 4—5 n sósavas közegben lehet csak elfogadható eredményeket kapni. Az izonikotinsav-hidrazid és a fenil-hidrazin bromatometriás meghatározására csak a közvetlen titrálás alkalmas, éspedig redoxi-indikátor (p-etoxi-krizoidin, α-naftoflavon, pirokatechinibolya) mellett (lásd Ph. Hg. VI. II. 683. old.).

Nem befolyásolja a reakció lefutását a sav minősége és koncentrációja, ha bróm-monoklorid mérőoldattal titrálunk. Mind a hidrazin, mind pedig a hidrazinszármazékok pontosan mérhetők.

A meghatározáshoz legcélszerűbb kb. 0,40 g izonikotinsav-hidrazidnak (0,30 hidrazinnak) megfelelő mennyiségű mintából 100,00 ml-es mérőlombikban törzsoldatot készíteni. E törzsoldat 5,00—10,00 ml-es részleteit titrálólombikban 30—50 ml-re hígítjuk, és kb. 2—10 ml 20%-os sósavval vagy 10—20 ml 2 n kénsavval megsavanyítva, 1 csepp p-etoxi-krizoidin mellett 0,1 n bróm-monoklorid mérőoldattal (343. old.) közvetlenül titráljuk. Az egyenértéksúly a képletsúly negyed része (m/4).

1,00 ml 0,1 n bróm-monoklorid-oldat 3,428 mg izonikotinsav-hidrazidot mér.

### A HANGYASAV MEGHATÁROZÁSA

Brómmal oxidálható szerves vegyület a hangyasav is. Bróm-monokloridos oxidációjának sebessége erősen függ a $p_H$-tól. Leggyorsabb a folyamat $p_H = 4{,}2-6$ között. A reakcióidő 0,1 n méretben 3 perc. Mivel a hangyasav savi disszociációs konstansa $p_H = 3{,}75$, így a redoxifolyamat a formiátion és a bróm-monoklorid közt játszódik le. A hangyasav ugyanis elektrofil jellegű, tehát a szintén elektrofil bróm-monokloriddal csak nehezen reagál. A formiátion viszont nukleofil jellegű, ezért reagál a bróm-monokloriddal, és ismét nehezen reagál a nukleofil jellegű hipobromittal. A meghatározást ecetsavas nátrium-acetát-oldattal tompított közegben végezzük:

$$HCOO^- + BrCl + OH^- = H_2O + CO_2 + Br^- + Cl^-. \qquad (27)$$

A meghatározáshoz 12—27 mg hangyasavnak megfelelő mintamennyiséget mérünk brómozólombikba, és mintegy 100%-nyi fölöslegben vett bromid-tartalmú kálium-bromát mérőoldattal elegyítjük. Ezután 5 ml 5 n sósavval elegyítjük, majd 1 perc várakozás után 5 ml 5 n nátrium-hidroxid-oldatot és 5 ml tompítóoldatot juttatunk a lombikba. (A tompítóoldat 60,05 g ecetsavat és 136,08 g kristályos nátrium-acetátot tartalmaz literenként.) A bróm-monokloridos oxidációt 5 perc elteltével 5 ml frissen készült kálium-jodid-oldattal leállítjuk, és a bróm-monoklorid fölöslegét jodometriásan mérjük. Az egyenértéksúly a képletsúly fele (m/2).

1,00 ml 0,1 n mérőoldat 2,301 mg hangyasavat mér.

A jégecet hangyasavtartalmának meghatározásához legfeljebb 3 g jégecetet mérünk be. A meghatározás annyiban különbözik a leírtaktól, hogy a bróm-klór-képződéshez szükséges 5 ml 5 n sósav hozzáadása után az 5 ml 5 n nátrium-hidroxid-oldaton felül még a bemért ecetsav fele mennyiségét is közömbösítő nátrium-hidroxid-mennyiséget (kb. 5 ml 5 n nátrium-hidroxid-oldatot) is juttatunk az elegyhez.

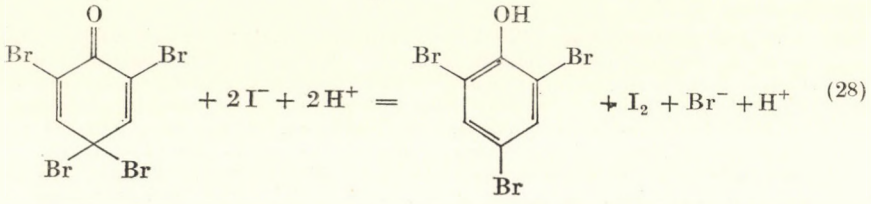
*Megjegyzés:* Brómmal oxidálhatók az aszkorbinsav, valamint a piridoxin is. Meghatározásukkal e könyvnek a vitaminok analitikáját ismertető fejezetében foglalkozunk (375. és 377. old.).

Az ún. *brómsavas oxidációk* — melyeknél halogénképződés nélkül fut le a bromátion redukciója — igen lassú folyamatok. Mérésre csakis katalizátorok jelenlétében lehet felhasználni. E módszerek egyelőre a bromátionos oxidációk kevéssé felhasznált csoportjába tartoznak; oxálsav, hidrazin, szemikarbazid, valamint hipofoszfit mérésére bizonyultak alkalmasnak [60—63].

## MEGHATÁROZÁSOK A BRÓMOZÁSKOR KÉPZŐDÖTT REAKCIÓTERMÉKEK ALAPJÁN

A *fenol, rezorcin, szalicilsav, p-oxi-benzoesav* a Koppeschaar-féle közvetett brómozással idegen redukálóanyagok jelenlétében nem mérhető, mivel az említett vegyületek mennyiségét a fölöslegben vett mérőoldat fogyásából kell megállapítani. Ismeretes viszont, hogy ezek a vegyületek a bróm fölöslegétől tetrabróm-, illetőleg rezorcin esetében pentabrómszármazékot adnak. A tetrabróm-fenol és a pentabróm-rezorcin is oxidáló tulajdonságúak a jodidionnal szemben. Ez azt jelenti, hogy amennyiben a tetrabróm-fenol, illetőleg pentabróm-rezorcin mellől a bróm fölöslegét oly módon távolítjuk el, hogy az említett vegyületek bomlást ne szenved-

jenek, úgy a brómfölösleg eltávolítása után a tetrabróm-fenol és a pentabróm-rezorcin is mérhető jodometriásan. E feladat megoldásához a brómfölösleget fenol fölöslegének hirtelen elegyítésével lehet elvenni. A fenol ugyanis a brómmal gyorsan reagál, és fenolfölösleg jelenlétében „bróm-fenol" képződik. Ugyanakkor a tetrabróm-fenolt csak igen lassan képes redukálni és a negyedik brómot leszakítani. Mivel a „bróm-fenol" a jodidiont nem oxidálja, így a bróm fölöslegét fenolfölösleggel megkötve, a tetrabróm-fenol két egyenérték jód képződése alapján mérhető.




(28)

(A pentabróm-rezorcin esetében a módszer már nem annyira pontos, mivel a pentabróm-rezorcin a fenollal részben reagál.)

Fenol és para-oxi-benzoesav esetében e módszernek főleg azért van jelentősége, mert így redukálóanyagok jelenlétében is közvetlenül mérhető akár a fenol, akár a konzerválóként használatos p-oxi-benzoesav. Utóbbi észtereit előzetesen lúggal el kell hidrolizálni.

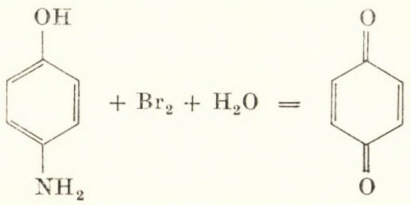
A meghatározáshoz 2—10 mg fenol, illetve p-oxi-benzoesav-tartalomnak megfelelő mennyiségű mintát mérünk becsiszolt dugós Erlenmeyer-lombikba, s térfogatát vízzel 30—40 ml-re egészítjük ki. Az oldathoz vörösbarna színig frissen készült telített brómos vizet öntünk, s kb. 10 percig állni hagyjuk. Ezalatt a jelenlevő redukálóanyagok elroncsolódnak, a fenolból, illetve p-oxibenzoesavból tetrabróm-fenol képződik. A brómfölösleg zömét óvatosan adagolt 20%-os nátrium-szulfittal vesszük el úgy, hogy az oldat a brómtól még halványsárga színű maradjon. A még megmaradt brómfölösleget hirtelen mozdulattal az elegyhez öntött 5%-os fenololdattal kötjük meg. (A lombik tartalmát jól összerázzuk néhányszor, a dugót is meglazítjuk, hogy a csiszolatnál se maradjon elreagálatlan bróm.) Ezután 0,20—0,50 g kálium-jodidot szórunk az oldatba, és 5 ml 20%-os sósavval megsavanyítjuk. Mivel a tetrabróm-fenol és jodidion közti reakció időreakció, a kivált jódot 20 perc múlva titráljuk meg 0,01 n nátrium-tioszulfáttal. Egyenértéksúly: m/2. Az eljárás pontossága ±1%.

A *p-oxi-benzoesav észtereit* előbb elszappanosítjuk. Ezért, ha nagyobb mennyiségben szerepelnek a mintában, 80—100 mg-nak megfelelő mennyiséget 20 ml 2 n nátrium-hidroxid-oldat és 60—80 ml víz elegyével 10 percig szélesebb szájú lombikban élénken forralunk. Az elszappanosítás befejeztével az oldatot lehűtjük, metilvörös indikátor jelenlétében lesemlegesítjük, s 100 ml-es mérőlombikba öblítjük. Az így kapott törzsoldat 10 ml-es részleteit használjuk fel a brómozásos meghatározáshoz.

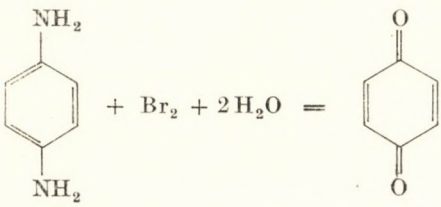
A metil- és propil-para-oxi-benzoátot tartalmazó szirupokat vagy „Solutio conservanst" előkészítés nélkül közvetlenül használjuk fel. Előbb lúgosan forraljuk az elegyet, majd a megsavanyított oldatot brómozzuk. Tapasztalat szerint még 600-szoros cukormennyiség sem zavar.

A színes szirupokhoz (sir. liquiritiae, laxans, cacao) a módszer nem alkalmas!

A fenol — mint a bróm fölöslegének elvételére igen alkalmas reagens — lehetőséget nyújt a brómozás során képződő egyéb termékek mérésére is. Így az irodalomban „nem brómozódóként" számon tartott *hidrokinon*, valamint a *p-amino-fenol*, *p-fenilén-diamin* szintén meghatározhatók. E vegyületek brómtól kinonná oxidálódnak:



$$+ Br_2 + H_2O = \quad + 2\,Br^- + NH_3 + 2\,H^+ \qquad (29)$$

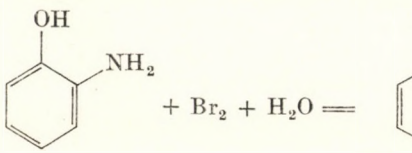


$$+ Br_2 + 2\,H_2O = \quad + 2\,Br^- + 2\,NH_3 + 2\,H^+ \qquad (30)$$

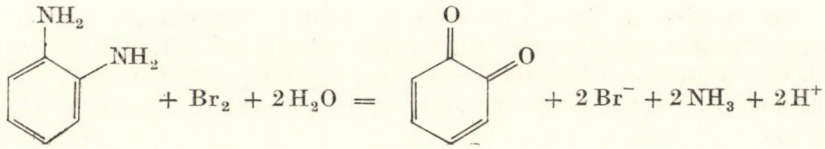
A képződött kinont jodometriásan csakis úgy mérhetjük, ha a bróm fölöslegét eltávolítjuk, mégpedig a kinon redukálódása nélkül. A bróm fölöslegének ilyenfajta megkötésére csak a fenol alkalmas, mivel egyéb redukálószerek a kinont is redukálnák.

Az *aminoszubsztituált* származékok a bróm hatására dezaminálódnak, és kinonná alakulnak. Ily módon a vegyületek mérésére nemcsak a kinon, hanem a képződött ammónia meghatározása is felhasználható.

A *pirokatechin*, *orto-amino-fenol*, *orto-fenilén-diamin* brómtól orto-kinonná oxidálódnak. E folyamat azonban analitikai célokra nem értékesíthető. Egyedül az aminoszubsztituált származékoknál lehet a képződött ammónia mérésével ezeknek a vegyületeknek is az egyszerű térfogatos mérését megoldani:

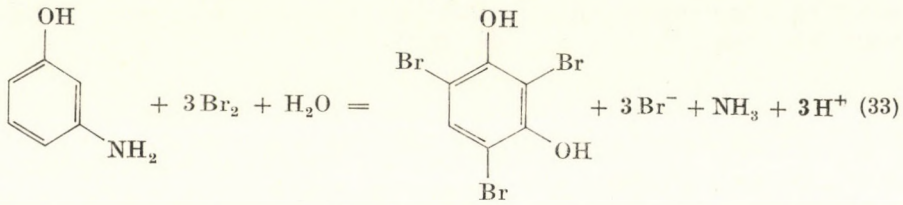


$$+ Br_2 + H_2O = \quad + 2\,Br^- + NH_3 + 2\,H^+ \qquad (31)$$

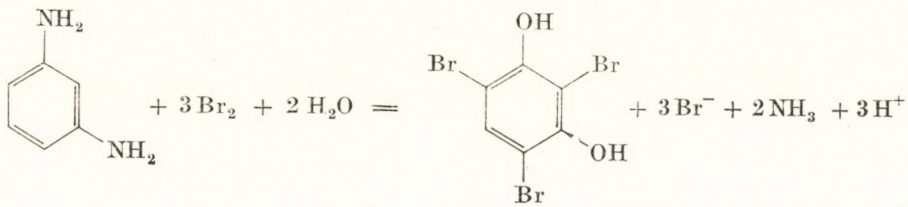



(32)

A *meta-amino-fenol, meta-fenilén-diamin* a brómtól dezaminálódik, és tribróm-rezorcin képződik. A Koppeschaar-féle módszer tehát egyedül ezekre a vegyületekre alkalmas. Redukálóanyagok jelenlétében is lehet használni a dezaminálódásnál képződött ammónia mérését analitikai célra:

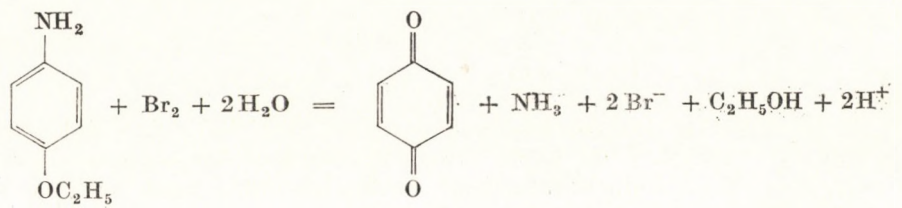



(33)




(34)

A *fenacetin* az acetilcsoport védőhatása folytán nem reagál brómmal. Dezacetilálva viszont a képződött *p-feneditin* kinonná oxidálható ammónia és etanol képződése közben:




(35)

Analitikai célra elsősorban a belőle képződött kinont (a) és ammóniát (b) lehet felhasználni. Igaz, hogy a képződött etanol dikromátos oxidáció után ecetsavként kidesztillálható, és e reakció kvantitatív. E megoldás azonban inkább csak a reakciófolyamat vizsgálatakor jelentős. A kinon- és ammóniaképződést a kísérőanyagoktól függően lehet értékesíteni az analízisben.

a) *A fenacetin meghatározásához kinonon keresztül* kb. 0,5 g fenacetint vagy ennyi fenacetintartalomnak megfelelő gyógyszerkészítményt 20 ml 20%-os sósavval visszafolyóhűtővel ellátott lombikban 20 percig forralunk. A lehűtött oldatot 100 ml-es mérőlombikba öblítjük, s törzsoldatot készítünk. A törzsoldat 10,00 ml-es részletét 200 ml-es becsiszolt dugós Erlenmeyer-lombikban 3—5 ml 20%-os sósavval megsavanyítjuk, s az oldat térfogatát 50—60 ml-re egészítjük ki. Addig csepegtetünk frissen telített brómos vizet az oldathoz, míg a fellépő piros szín sárgába, majd narancssárgába vált át. Kb. 15—20 percnyi brómozás után az oldathoz gyors mozdulattal 5%-os fenololdatot öntünk, s a lombikot jól összerázzuk, a dugót is meglazítjuk, hogy elreagálatlan bróm ne maradjon. Ezután az oldat térfogatát vízzel 100 ml-re egészítjük ki, majd 1 g kálium-jodidot szórunk bele, s néhány perc várakozás után a kiválott jódot megtitráljuk. Egyenértéksúly: m/2.

1,00 ml 0,1 n nátrium-tioszulfát 8,961 mg fenacetint mér.

b) *A dezaminálódásnál termelődött ammónia* mennyiségének meghatározásához az előzetes dezacetilálás után a kinonméréshez készített törzsoldat 10,00 ml-es részletét desztilláló készülék 150 ml-es lombikjába mérjük. A brómozást is a kinonmeghatározásnál leírtak szerint végezzük, majd az oldatot 10 percig forraljuk. A lehűlt oldatot metilvörös mellett 2 n nátrium-hidroxid-oldattal semlegesítjük, majd 4—5 csepp 20%-os sósavval megsavanyítjuk. Ezután a desztilláló készüléket összeszereljük, s abból az ammóniát a desztillációs módszerrel (193. old.) meghatározzuk. Szedőként 20 ml desztillált vizet tartalmazó Erlenmeyer-lombikot használunk, melyet célszerű kívülről jeges vízzel hűteni. Az ammóniát 0,1, illetve 0,01 n sósavval titráljuk metilvörös mellett.

A kinonmérés alapján a fenacetin elválasztás nélkül meghatározható acetanilid (abból ugyanis tribróm-anilin képződik), koffein, feno-barbitál és amidazofén mellett is. Az azofén a kinonos módszert zavarja. Az ammóniatartalmon át való mérést az azofén és a feno-barbitál nem zavarják, viszont a koffein és amidazofén mellett nem használható.

## IRODALOM


1. Schulek E.: Az α-naphtoflavon mint a bromatometria új indikátora. Magy. Gyógysz. Tud. Társ. Ért. **11,** 219 (1935). — 2. Schulek, E.: Das α-Naphthoflavon ein neuer Indikator der Bromatometrie. Z. anal. Chem. **102,** 111 (1935). — 3. Schulek, E.—Rózsa, P.: Das p-Aethoxychrysiodin, ein besonders geeigneter „multiformer" Indikator der Acidi- u. Alkalimetrie, der Oxydimetrie (Cerimetrie, Permanganometrie, Bromatometrie) und der Argentometrie. Z. anal. Chem. **115,** 185 (1939). — 4. Schulek E.—Burger K.—Laszlovszky J.: A bromatometria elvi alapjairól. Magy. Kém. Folyóirat **67,** 410 (1961). — 5. Schulek, E.—Burger, K.—Laszlovszky, J.: Fundamental Principles of Titrations with Potassium Bromate. Talanta **7,** 51 (1960). — 6. Laszlovszky J.: Adatok a p-etoxi-krizoidin és az 1-naftoflavon redoxindikátorok gyakorlati alkalmazásához. Acta Pharm. Hung. **30,** 101 (1960). — 7. Laszlovszky, J.: Bemerkungen zur Anwendbarkeit bromatometrischer Redoxindikatoren Ann. Univ. Sci. Eötvös Sec. Chim. **2,** 519 (1960). — 8. Laszlovszky J.: A pirokatechin-ibolya mint redoxindikátor. Acta Pharm. Hung. **25,** 246 (1955).

— 9. SCHULEK, E.—BURGER, K.: The heterolytic and homolytic dissociation of bromine chloride and determination of the bromine formed during homolytic dissociation. Talanta **2,** 280 (1959). — 10. BURGER, K.—SCHULEK, E.: Die analytische Bedeutung der heterolytischen Dissoziation und des homolytischen Gleichgewichts der Interhalogene. Ann. Univ. Sci. Eötvös Sec. Chim. **2,** 129 (1960). — 11. SCHULEK, E.—BURGER, K.: The formation of interhalogens. Talanta **7,** 41 (1960). — 12. SCHULEK E.—BURGER K.: A brómklór mérőoldat előállítása. Magy. Tud. Akad. Kém. Tud. Oszt. Közl. **12,** 9 (1959). — 13. SCHULEK E.—BURGER K.: Brómklór mérőoldat alkalmazása az analitikában. Magy. Kém. Folyóirat **64,** 241 (1958). — 14. SCHULEK, E.—BURGER, K.: Substitutive halogenation of aromatic compounds in aqueous solutions by interhaloids — I. Halogenating effect of iodine monochloride, iodine monobromide and bromine monochloride. Talanta **1,** 147 (1958). — 15. SCHULEK E.—BURGER K.: Aromás vegyületek szubsztitúciós halogénezése interhalogén-vegyületekkel vizes oldatokban. A jódklór, a jódbróm, és a brómklór halogénező hatása. Magy. Tud. Akad. Kém. Tud. Oszt. Közl. **12,** 1 (1959). — 16. SCHULEK, E.—BURGER, K.: Substitutive halogenation of aromatic compounds in aqueous solution by interhaloids. II. Preparation and investigation of a standard solution of bromine monochloride. Talanta **1,** 219 (1958). — 17. SCHULEK E.: A szappanszámról, a jódbrómszámról és a savbrómszámról. Gyógysz. Lapja **16,** 7—13 (1921). — 18. SCHULEK, E.: Über die Bestimmung der Verseifungszahl der Jodbromzahl und der Säurebromzahl. Pharm. Zentralhalle **62,** 391 (1921). — 19. SCHULEK E.—BAYER I.: Az allilalkohol bromatometriás és acidimetriás mérése. A brómozás mechanizmusa. A Gyógyszerész **4,** 627 (1949). — 20. SCHULEK, E.—BAYER, I.: Bromatometrische bzw. azidimetrische Bestimmung des Allylalkohols und der Reaktionsmechanismus der bei der Bromierung ablaufenden Reaktion. Acta Pharm. Intern. **1,** 177 (1950). — 21. BURGER K.—SCHULEK E.—LADÁNYI L.: A brómklór alkalmazása az analitikában. Új eljárás a hexobarbiturál (Evipan) meghatározására. Acta Pharm. Hung. **29,** 241 (1959). — 22. BURGER K.—SCHULEK E.: A brómklór alkalmazása az analitikában. Új eljárás a maleinsav és fumársav meghatározására. Magy. Kém. Folyóirat **67,** 33 (1961). — 23. BURGER, K.—SCHULEK, E.: Die Verwendung von Bromchlor als Masslösung in der Analyse. Neues Verfahren zur Bestimmung der Maleinsäure und Fumarsäure. Z. anal. Chem. **172,** 98 (1960). — 24. SCHULEK E.—BURGER K.: Telítetlen szerves vegyületek brómklóraddíciójának vizsgálata. Magy. Kém. Folyóirat **66,** 251 (1960). — 25. SCHULEK, E.—BURGER, K.: Über die Bromchloraddition einiger ungesättigter organischer Verbindungen. Acta Chim. Hung. **22,** 99 (1960) — 26. SCHULEK, E.—BURGER, K.: Die Interhalogen-Addition ungesättigter organischer Verbindungen. Ann. Univ. Sci. Eötvös Sec. Chim. **2,** 145 (1960). — 27. BURGER, K.—SCHULEK, E.: The Use of Bromine Chloride in Analytical Chemistry, Determination of Unsaturated Aldehyds. Talanta **7,** 46 (1960). — 28. SCHULEK E.—BURGER K.: Új jodometriás eljárás a fenol meghatározására redukáló anyagok jelenlétében. Magy. Kém. Folyóirat **61,** 359 (1955). — 29. SCHULEK, E.—BURGER, K.: Beiträge zur jodometrischen Bestimmung von Phenol auch in Gegenwart von reduzierenden Stoffen. Z. anal. Chem. **161,** 184 (1958). — 30. SCHULEK, E.—BURGER, K.: Beiträge zur jodometrischen Bestimmung von Phenol auch in Gegenwart von reduzierenden Stoffen. Ann. Univ. Sci. Eötvös Sec. Chim. **2,** 537 (1960). — 31. SCHULEK E.—BURGER K.: Új eljárás az acetilszalicilsavas sók bomlásának vizsgálatára. Acta Pharm. Hung. **28,** 96 (1958). — 32. SCHULEK E.—BURGER K.: A p-oxibenzoesavészterek meghatározása redukáló anyagok jelenlétében. Acta Pharm. Hung. **28,** 100 (1958). — 33. SCHULEK, E.—BURGER, K.: Substitutive halogenation of aromatic compounds in aqueous solution by interhaloids, III. Determination of aromatic compounds by bromination with bromine monochloride. Talanta **1,** 224 (1958). — 34. SCHULEK E.—BURGER K.: Aromás vegyületek meghatározása brómklórral végzett brómozás útján. Magy. Tud. Akad. Kém. Tud. Oszt. Közl. **12,** 15 (1959). — 35. SCHULEK, E.—BURGER, K.: Substitutions-Halogenierung aromatischer Verbindungen mit Interhalogenen. Ann. Univ. Sci. Eötvös Sec. Chim. **2,** 139 (1960). — 36. LASZLOVSZKY J.: Adatok néhány 2-naftoszulfonsav (Schäffer-sav, R-sav, G-sav) bromatometriás méréséhez. Magy. Kém. Folyóirat **64,** 5 (1958). — 37. SCHULEK E.—CLAUDER O.: Adatok az o-oxychinolin bromatometriás méréséhez. Az o-oxychinolin meghatározása gyógyszeres készítményekben. Magy. Gyógysz. Tud. Társ. Ért. **13,** 165 (1937). — 38. SCHULEK, E.—CLAUDER, O.: Beiträge zur bromatometrischen Bestimmung

des o-Oxychinolins. Bestimmung des o-Oxychinolins in Arzneizubereitungen. Z. anal. Chem. **108,** 385 (1937). — 39. SCHULEK E.—BOLDIZSÁR I.: A p-aminobenzolsulfonamidról és annak quantitatív meghatározásáról. Magy. Gyógysz. Tud. Társ. Ért. **13,** 179 (1937). — 40. SCHULEK, E.—BOLDIZSÁR, I.: Das p-Aminobenzolsulfonamid u. seine quantitative Bestimmung. Z. anal. Chem. **108,** 396 (1937). — 41. SCHULEK E.—RÓZSA P.: Néhány p-aminobenzolsulfonamid-származék quantitatív meghatározásáról. Magy. Gyógysz. Tud. Társ. Ért. **17,** 352 (1941). — 42. SCHULEK, E.—RÓZSA, P.: Über die quantitative Bestimmung von einigen p-Aminobenzolsulfonamid-Derivaten. Z. anal. Chem. **122,** 96 (1941). — 43. RÓZSA P.: Újabb p-aminobenzolsulfonamid-származékok quantitatív meghatározásáról. Magy. Gyógysz. Tud. Társ. Ért. (Acta Pharm. Hung.) **22,** 167 (1948). — 44. SZABOLCS L.-NÉ: Az Ultraseptyl jodometriás meghatározása. Acta Pharm. Hung. **24 B** 39 (1954). — 45. SCHULEK, E.—MAROS, L.—PERL-MOLNÁR, I.: New Methods for the Determination of p-Aminosalicylic Acid. Talanta **10,** 561 (1963). — 46. SCHULEK E.—BURGER K.: Új jodometriás eljárás hidrochinon meghatározására. Acta Pharm. Hung. **27,** 5 (1957). — 47. GERVAY V.: Az acetylsalicylsavas sók bomlásáról. Magy. Gyógysz. Tud. Társ. Ért. (Acta Pharm. Hung.) **11,** 241 (1935). — 48. BÁNYAI V.—MILCH GY.—SZÁSZ GY.: Paraaminobenzoesav-észterek bromatometriás meghatározása. I. A sósavas prokain (Procainum hydrochloricum) közvetlen bromatometriás mérése. Acta Pharm. Hung. **24 A,** 22 (1953). — 49. VASTAGH G.-NÉ—VASTAGH G.: A szimpropamin (Pulsotyl, Veritol) és Pulsoton bromatometriás meghatározása. Acta Pharm. Hung. **24 B** 33 (1954). — 50 VASTAGH G.-NÉ—VASTAGH G.: A Bilocid (Bilamid) jodometriás meghatározása. Acta Pharm. Hung. **24 B,** 37 (1954.) — 51. VARGA E.—ZÖLLNER-IVÁN É.: A Metothyrin meghatározása. Acta Pharm. Hung. **25,** 150 (1955.) — 52. VASTAGH G.—VASTAGH G.-NÉ: A metionin és a cistin bromatometriás meghatározása. Acta Pharm. Hung. **24 A,** 2 (1953). — 53. BURGER, K.—SCHULEK, E.: Oxydationsreaktionen mit Bromchlor. Ann. Univ. Sci. Eötvös Sec. Chim. **2,** 133 (1960). — 54. SCHULEK E.—BURGER K.: A hidrazin és hidrazinszármazékok meghatározása brómklór-mérőoldattal. Acta Pharm. Hung. **29,** 93 (1959). — 55. SCHULEK, E.—BURGER, K.: Determination of hydrazine and hydrazine derivates using bromine monochloride as standard solution. Talanta **1,** 344 (1958). — 56. BURGER, K.—GAIZER, F.—SCHULEK, E.: Analytical uses of bromine monochloride. Determination of hydroxylamine. Contributions to the bromic acid—hydrochloric acid reaction. Talanta **5,** 97 (1960). — 57. BURGER K.—GAIZER F.—SCHULEK E.: A brómklór alkalmazása az analitikában. A hidroxilamin meghatározása. A bromát és sósav között lezajló reakció vizsgálata. Magy. Kém. Folyóirat **67,** 173 (1961). — 58. SCHULEK E.—BURGER K.—GAIZER F.: A brómklór alkalmazása az analitikában. A hangyasav meghatározása. Acta Pharm. Hung. **31,** 241 (1961). — 59. BURGER K.—LADÁNYI L.: A brómklór alkalmazása az analitikában. Új eljárás a hipofoszfition meghatározására. Acta Pharm. Hung. **30,** 80 (1960). — 60. SZEBELLÉDY L.—MADIS V.: A phosphormolybdaensav, mint redoxindikátor a hidrazinsók káliumbromáttal való meghatározásánál. Magy. Gyógysz. Tud. Társ. Ért. (Acta Pharm. Hung.) **13,** 369 (1937). — 61. SZEBELLÉDY, L.—MADIS, V.: Ferroin als Redoxindikator bei der bromatometrischen Bestimmung der Arsenite. Z. anal. Chem. **114,** 116 (1938). — 62. SZEBELLÉDY, L.—MADIS, V.: Über die bromatometrische Bestimmung der Oxalate. Z. anal. Chem. **114,** 347 (1938). — 63. VÉGH A.—KOVÁCS L.: Két új módszer hypophosphitok térfogatos meghatározására. Magy. Gyógysz. Tud. Társ. Ért. (Acta Pharm. Hung.) **21,** 200 (1947). — 64. SCHULEK, E.—MAROS, L.—PERL-MOLNÁR, I.: Neue Verfahren zur Bestimmung des p-Aminophenols auch in Gegenwart einiger anorganischer reduzierender Stoffe. Mikrochim Acta **1964,** 336. — 65. MAROS L.—SZAKÁCS-PINTÉR M.: Szerves vegyületek brómos oxidációjának újabb analitikai felhasználása. I. A p-fenilén-diamin és N-alkilezett származékainak mérése kinonokon keresztül. Magy. Kém. Folyóirat **72,** 149 (1966). — 66. SZAKÁCS-PINTÉR M.—MAROS L.: Szerves vegyületek brómos oxidációjának újabb analitikai felhasználása. II. A fenetidin és fenacetin meghatározása a brómos oxidáció során keletkező kinonon és ammónián keresztül. Magy. Kém. Folyóirat **74,** 71 (1968); III. A furforol és furfurilalkohol meghatározása. Magy. Kém. Folyóirat **74,** 74 (1968). — 67. MAROS, L.—SZAKÁCS-PINTÉR, M.: Über eine neuere analytische Anwendung der Oxydation von organischen Verbindungen durch Brom I. Bestimmung des p-Phenylendiamins und seiner N-alkilierten Derivate durch Chinone. Acta Chim. Hung. **48,** 161 (1966).

— 68. Szakács-Pintér, M.—Maros, L.: Über eine neuere analytische Anwendung der Oxydation von organischen Verbindungen durch Brom. II. Bestimmung des Phenetidins und Phenacetins über das bei der Oxydation mit Brom gebildeten Chinon und Ammoniak. Acta Chim. Hung. **56,** 1 (1968). III. Bestimmung von Furfurol und Furfurylalkohol. Acta Chim. Hung. **56,** 87 (1968). — 69. Burger K.: Az interhalogén mérőoldatok analitikai alkalmazásáról. Magy. Tud. Akad. Kém. Tud. Oszt. Közl. **21,** 401 (1964). — 70. Laszlovszky J.: A bromatometriás eljárások és a korszerű gyógyszerellenőrzés. Gyógyszerészet **11,** 329 (1967). — 71. Trischler F.: A rezorcin és a bróm között lejátszódó szubsztitúciós reakció értelmezése és nyomon követése. Acta Pharm. Hung. **38,** 384 (1968).

# VITAMINKÉSZÍTMÉNYEK VIZSGÁLATA

## AZ A-VITAMIN ELLENŐRZÉSE

Az A-vitamin-tartalmú készítmények többnyire az A-vitaminnak olajos oldatából készülnek. Az oldat axeroftolt és annak zsírsavésztereit tartalmazza. Éterrel, kloroformmal, benzinnel jól elegyedik.

### MEGHATÁROZÁS ULTRAIBOLYA FÉNYABSZORPCIÓ ALAPJÁN

Az A-vitamin-készítmények ellenőrzésére ma többnyire az axeroftol nak ultraibolya fényabszorpcióját használják, mely izo-propanolos oldatban 325 nm-nél, kloroformos oldatban 333 nm-nél mutat abszorpciós maximumot. A meghatározáshoz a készítményt előzetesen lúgosan elszappanosítjuk, mert az A-vitamin-készítmények többnyire axeroftil-acetátot tartalmaznak. Az elszappanosítás után az axeroftolt peroxidmentes éteres kirázással izoláljuk. Az éteres axeroftol-oldat igen könnyen oxidálódik, ezért az étert nitrogén gáztérben ledesztillálva, a spektrofotometriás kiértékelést izo-propanolos oldatban végezzük.

A meghatározást lehetőleg gyorsan és napfénytől védett helyen végezzük. A többnyire olajban oldott készítményből kb. 25 000 NE-nek (Nemzetközi Egységnek) megfelelő mennyiségű mintát mérünk analitikai pontossággal visszafolyóhűtővel ellátott csiszolatos lombikba. A lemért anyagot nitrogén gáztérben, 30 ml 96%-os etanol és 2 ml víz elegyében oldott 1 g kálium-hidroxiddal mintegy 30 percen át vízfürdőn melegítjük. Az elszappanosítás befejeztével a lehűlt elegyet összesen 35 ml vízzel választótölcsérbe öblítjük, és 4-szer 30 ml peroxidmentes éterrel kirázzuk. Az egyesített éteres oldatokat vízzel ismételten kirázva, alkálimentesre mossuk. (Az utolsó mosóvíz fenolftaleintől ne színeződjön meg!) Az éteres oldatból az étert nitrogén gázáramban elűzzük, a maradékot izo-propanollal 100 ml-es mérőlombikba öblítjük, s térfogatát izo-propanollal kiegészítjük. E törzsoldatból pontos hígítással olyan izo-propanolos oldatot készítünk, mely ml-enként 10—15 NE axeroftolt tartalmaz. A hígított izo-propanolos oldat fényabszorpcióját 310, 325 és 334 nm hullámhosszakon 1 cm-es küvettában határozzuk meg. A korrigált extinkció értékét az

$$E = 7E_{325} - 2{,}625E_{310} - 4{,}375E_{334}$$

összefüggés alapján számítjuk ki, majd az 1 g készítmény NE-ben ki-

fejezett hatóanyagtartalmát az

$$\text{NE axeroftol/g} = \frac{E_{\text{korrigált}}}{\text{bemért minta g-ben}} 1830$$

összefüggés alapján számítjuk ki.

A módszer olajos oldatok, injekciók, valamint a csukamájolaj axeroftoltartalmának meghatározására egyaránt alkalmas.

### FOTOMETRIÁS MEGHATÁROZÁS AZ ANTIMON(III)-KLORIDDAL KÉPEZETT SZÍNREAKCIÓ ALAPJÁN

Az A-vitamin-tartalmú készítmények fotometriás mérésére felhasználható az axeroftolnak antimon(III)-kloriddal képezett színreakciója. E meghatározáshoz szintén előzetes lúgos hidrolízissel és éteres extrakcióval izoláljuk az axeroftolt, majd nitrogéngázban elpárologtatva az étert, kloroformos törzsoldatot készítünk. Az antimon(III)-klorid-reagens szintén kloroformmal készül. A keletkezett kék színű oldat extinkcióját 600—610 nm hullámhosszon mérjük. Összehasonlító oldatként kloroformos antimon-(III)-klorid-oldatot használunk. E módszer is alkalmas olajos oldatok, különböző vitaminkészítmények, továbbá a csukamájolaj A-vitamin-tartalmának meghatározására. A meghatározás pontos részletei az V. Magyar Gyógyszerkönyvben (I. 132. old.), valamint az idézett közleményekben [1, 2] találhatók.

### IRODALOM

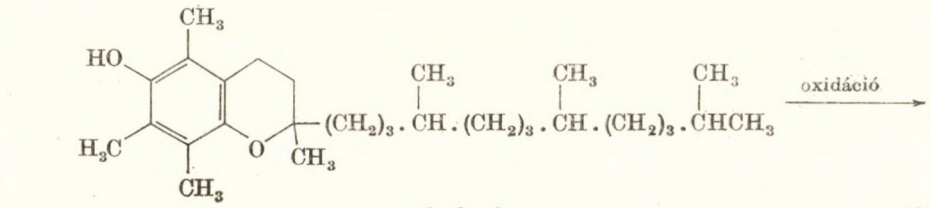
1. Vastagh G.: Az A-vitamin meghatározása főleg gyógyszeres készítményekben I. Magy. Gyógysz. Tud. Társ. Ért. (Acta Pharm. Hung.) **17,** 23 (1941); II. **18,** 371 (1942). — 2. Vastagh, G.: Die Bestimmung von Vitamin A, besonders in Arzneipräparaten. Arch. Pharm. **279/51,** 51 (1941); **280/52,** 406 (1942); — 3. Vastagh G.: Adatok az A-vitamintartalmú készítmények tartósságához. Népegészségügy **23,** 1145 (1942). — 4. Vastagh, G.: Beiträge zur Frage der Haltbarkeit von Vitamin A Präparaten. Pharm. Zentralhalle **61,** 481 (1942). — 5. Vastagh G.: A carotin meghatározása főleg carotintartalmú készítményekben. Magy. Gyógysz. Tud. Társ. Ért. (Acta Pharm. Hung.) **20,** 203 (1944).

## AZ E-VITAMIN MEGHATÁROZÁSA

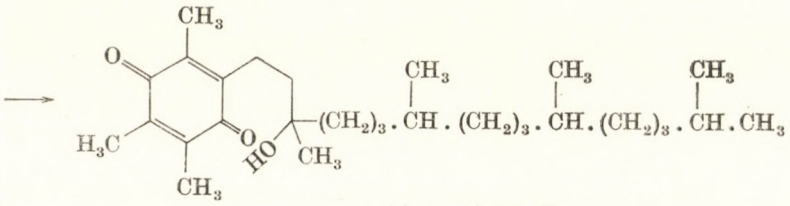
Az E-vitamin-készítmények — olajos oldatban vagy tablettában — DL-α-tokoferolt, illetőleg főként DL-α-tokoferil-acetátot tartalmaznak. Az α-tokoferol oxidálószerek hatására reverzibilisen kinonszármazékká alakul [(1), (2) képlet].

Kémiai meghatározására ily módon oxidációs reakciók alkalmasak. Az α-tokoferil-acetátot — előzetes lúgos dezacetilálás után — szintén α-tokoferolként mérhetjük.

Az oxidációs reakción alapuló módszerek közül két eljárást ismertetünk. Az egyik esetben — hasonlóan az aszkorbinsavhoz — vas(III)reagenssel oxidálunk, és a reagensből képződött vas(II) mennyiségét dipiridilkomplexe alapján spektrofotometriásan mérjük. A másik megoldás közvetlen cerimetriás oxidáción alapszik, p-etoxi-krizoidin redoxi-indikátor jelenlétében.




α-tokoferol (1)



kinonszármazék (2)

## AZ E-VITAMIN FOTOMETRIÁS MEGHATÁROZÁSA FERROKOLORIMETRIÁS ELJÁRÁSSAL

A vizsgálatra kerülő DL-α-tokoferolnak kb. 200—500 μg-nyi mennyiségét 100 ml-es mérőlombikban 2—5 ml izo-propanolban oldva felforraljuk, és 90—100°-os szárítószekrénybe helyezzük. A DL-α-tokoferil-acetátot előzetesen el kell szappanosítani. Ezért ilyen esetben az izo-propanolos oldatot 1 ml 0,1 n propanolos kálium-hidroxid-oldattal forraljuk fel, és szintén szárítószekrénybe helyezzük. Öt perc múlva az elegyhez 1 ml 10%-os sósavat és 5 ml vas(III)timsóoldatot csurgatunk. [A vas(III)timsóoldat 0,4 g kristályos vas(III)-timsót, 4 mg kristályos réz-szulfátot, 1 ml 10%-os kénsavat tartalmaz 200 ml vízben oldva.] Tíz perc múlva a lombikot lehűtjük, és sötét helyre tesszük. Mintegy öt percnyi várakozás után 3 ml 20%-os foszforsavat, 10 ml 1%-os citromsavoldatot, 0,4 ml 1%-os α-α'-dipiridil-reagenst (96%-os etanolban oldva), 10 ml 20%-os ammónium-acetát-oldatot és 30 ml izo-propanolt öntünk a lombikba, majd desztillált vízzel jelig töltjük. E műveleteket a megadott sorrendben és fénytől védve hajtjuk végre. A tokoferol oxidációja során képződött vas(II)-dipiridil-komplex koncentrációját 520 nm hullámhosszon (vagy S-50 színszűrővel) fotometriásan mérjük. Összehasonlító oldat céljára a párhuzamosan végzett üres kísérletben kapott oldatot használjuk. A kiértékelést DL-α-tokoferil-acetáttal készült kalibrációs sorozat segítségével végezzük. Olajos oldatok vizsgálata esetén annyi izo-propanolt kell az oldat elkészítéséhez felhasználni, hogy teljesen homogén oldatot kapjunk.

## AZ E-VITAMIN MEGHATÁROZÁSA CERIMETRIÁS TITRÁLÁSSAL

A tiszta DL-α-tokoferol, valamint a DL-α-tokoferil-acetát tartalmi meghatározásához — elegendő minta esetén — törzsoldatot készítünk. Analitikai pontossággal mért kb. 0,20 g anyagot 10 ml-es mé-

rőlombikban 96%-os (szilárd kálium-hidroxidról frissen ledesztillált) etanollal oldunk. Tokoferil-acetát esetében a törzsoldat 1,00 ml-es részletét visszafolyóhűtővel ellátott 100 ml-es lombikban 5 ml 96%-os etanollal és 5 ml frissen készült 0,5 n etanolos kálium-hidroxid-oldattal 15 percig kis lánggal forralva dezacetiláljuk. Az elszappanosított oldathoz a hűtőn keresztül 40 ml etanol és 30 ml 2 n kénsav elegyét öntjük. Az oldat tokoferoltartalmát ezután p-etoxi-krizoidin indikátor mellett 0,01 n cérium(IV)-szulfát mérőoldattal megtitráljuk.

*Tokoferol* esetében az etanolos törzsoldat 1,00 ml-es részletét elszappanosítás nélkül közvetlenül titráljuk.

Párhuzamos kísérletben 50 ml 96%-os (szilárd kálium-hidroxidról frissen ledesztillált) etanol, és 30 ml 2 n kénsav elegyét szintén megtitráljuk, és a két fogyás különbségével számolunk.

1,00 ml 0,01 n cérium(IV)-szulfát-oldat 2,364 mg DL-α-tokoferil-acetátot, illetőleg 2,152 mg dl-α-tokoferolt mér.

*Olajból* vagy *olajos tokoferol-oldatokból* a szükséges mennyiséget 10 ml kloroformban oldjuk, majd 30 ml 96%-os etanollal és 15 ml 2 n kénsavval elegyítve, az oldat E-vitamin-tartalmát közvetlenül megtitráljuk. Üres kísérletben az oldáshoz használt olajnak a mérőoldat-fogyasztását szintén megállapítjuk. Tapasztalat szerint ugyanis az olajok cérium(IV)-fogyasztása egyes esetekben egészen tekintélyes értékű lehet.

A *tokoferil-acetátot* tartalmazó *tabletták* hatóanyagát a finoman elporított tablettából szén-tetrakloriddal vonjuk ki, majd az oldatot megszűrve, törzsoldatot készítünk. A törzsoldatból a fenti meghatározáshoz szükséges mennyiséget előzetes elszappanosítás után használjuk fel a méréshez.

Az előzőekben ismertetett eljárásokkal általában a megadottnál alacsonyabb eredményeket kapunk. Ennek oka — több irányú vizsgálatok alapján — az, hogy tárolás közben az E-vitamin egy része eloxidálódik. Az E-vitamin-készítmények összes tokoferoltartalmát előzetes ón(II)-kloridos redukció után lehet megállapítani.

Ez utóbbi (tokoferol + oxidált tokoferol) meghatározáshoz mintegy 5 mg-nyi DL-α-tokoferolnak megfelelő mennyiségű pontosan lemért vizsgálati mintát 50 ml-es Erlenmeyer-lombikban 2,00 ml 96%-os etanolban oldunk, és 0,5—0,7 ml 10%-os (legtöményebb sósavval készült) ón(II)-klorid-oldattal elegyítjük. Mintegy öt perc elteltével az elegyhez 20,0 ml kloroformot pipettázunk, s a lombik tartalmát összerázzuk. Ezután apró részletekben 2 g aprókristályos kálium-hidrogén-karbonátot szórunk. Ezzel egyrészt az oldatot közömbösítjük, másrészt az ón(II)sókat is kicsapjuk. A szén-dioxid-fejlődés megszűnése után az elegybe 6 g vízmentes nátrium-szulfátot szórunk, s a lombikot parafadugóval jól elzárva, a kloroformos oldatot rázogatjuk, víztelenítjük. A kloroformos oldatot kis zsírtalanított vattapamaton át 25 ml-es mérőlombikba szűrjük, s kloroformmal jelig töltjük. E törzsoldat 10,00 ml-es részletét 30 ml 96%-os etanol és 15 ml 10%-os

kénsav előre elkészített elegyéhez csurgatjuk, s az oldatot a már leírtak szerint 0,01 n cérium(IV)-szulfát mérőoldattal megtitráljuk. Indikátor: p-etoxi-krizoidin.

Olajos DL-α-tokoferil-acetát-oldatok összes tokoferil-acetát-tartalmát szintén csak előzetes ón(II)-kloridos redukció után lehet meghatározni. Ezt a már leírtakhoz hasonló módon hajtjuk végre, de kloroform helyett szén-tetrakloridot használunk a kioldáshoz. Ezután a szén-tetrakloridos törzsoldat 5,00—10,00 ml-es részletét mérjük be az elszappanosításhoz, illetőleg az ezt követő meghatározáshoz.

Az ón(II)-kloriddal csak a reverzibilisen oxidálódott E-vitamint lehet redukálni. Különösen olajos oldatokban hosszabb ideig tárolt készítményekben irreverzibilis oxidációk is játszódnak le. Az ilyen készítmények eredeti összes E-vitamin-tartalma már nem állapítható meg utólag.

IRODALOM

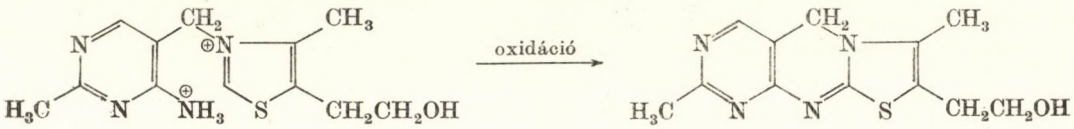
1. SCHULEK E.—RÓZSA P.: Az α-tocopherol, a 2,3,5-trimethyl-6 (-3′-oxy-3′,7′,11′, 15′-tetramethyl-hexadecyl) p-benzochinon (Tocopherochinon) és az acetyl-α-tocopherol quantitatív méréséről. MTA Matemat. Term. Tud. Értesítője **61,** 963 (1942). — 2. SCHULEK, E.—RÓZSA, P.: Beirtäge zur quantitativen Bestimmung des α-Tocopherols, des 2,3,5-Trimethyl-6-(3′-oxy-3′,7′,11′,15′-tetramethyl-hexadecyl)-p-benzochinons („Tocopherochinons") und des Acetyl-α-tocopherols insbesondere der letzten in öliger Lösung. Z. anal. Chem. **126,** 253 (1943).

## A $B_1$-VITAMIN ELLENŐRZÉSE ÉS MEGHATÁROZÁSA GYÓGYSZEREKBEN

A B-vitamin-csoportból a gyógyszerek közt a leggyakrabban a $B_1$-vitaminnal, a tiamínium-kloriddal találkozunk. Tabletta, injekció a leggyakoribb gyógyszerforma, melyeknek igen gyakran csak a $B_1$-vitamin az egyetlen hatóanyaga. Emellett természetesen a polivitamin-készítményeknek is gyakori alkotója. A tiamínium-klorid szubsztanciának az ellenőrzése általában a vegyület protonakceptor képességű nitrogénjére épül. Vízmentes ecetsavas oldatban jégecetes perklórsavas mérőoldattal — higany(II)-acetát jelenlétében — éppúgy megtitrálható a tiamínium-klorid bázistartalma, mint bármelyik alkaloidsó esetében (lásd Ph. Hg. VI. 964. old.). Természetesen felhasználható a készítmény ellenőrzésére a savkomponens acidimetriás mérése vizes oldatban, valamint a kloridtartalom meghatározása is. A tiamint 50%-os kénsavval főzve, szelektív hidrolízis folytán csak a pirimidingyűrűn szubsztituált aminocsoport hasad le. A meglúgosított oldatból kidesztillálható ammónia alapján a $B_1$-vitamin szintén meghatározható [6]. Jellemző adat az ellenőrzés számára a $B_1$-vitamin összes kéntartalmának a megállapítása is. Az összes kéntartalom meghatározásához a lúgos ömlesztés és ezt követő lúgos peroxidos oxidáció (lásd roncsolással foglalkozó fejezet 71. old.) használható fel előkészítő, mineralizáló eljárásként. A kénsavas hidrolízist követő lúgos desztillációval dezaminált tiamin kéntartalma, brómos oxidációval is kvantitatíve szulfáttá alakítható [6].

## FLUOROMETRIÁS MIKROELJÁRÁS A $B_1$-VITAMIN MEGHATÁROZÁSÁRA

A tiamin kis mennyiségének méréséhez az igen érzékeny tiokrómreakció alkalmas. Főként gyógytápszerek, élelmiszerek vizsgálatánál tesz jó szolgálatot. Lúgos közegben kálium-hexaciano-ferrát(III)-mal oxidálva a nem fluoreszkáló tiamin, fluoreszkáló tiokrómmá alakul. E vegyület izo-butanollal extrahálható, így a módszer szelektivitása növekszik az egyéb módszerekkel szemben. A képződött vegyület fluoreszcenciájának mértékét alkalmas fluoriméterrel, illetőleg ennek hiányában — ultraibolya fényben a standard oldatokból előállított tiokróm változó mennyiségeinek a fluoreszcenciájával összehasonlítva — állapíthatjuk meg:




tiamin
$B_1$-vitamin

tiokróm (1)

A csak $B_1$-vitamint tartalmazó készítményeket előkészítés nélkül, közvetlenül használjuk fel a vizsgálathoz. A fluoreszcenciás zavaró kísérőanyagokat viszont el kell távolítani. A tiamínium-klorid kivonására gyengén sósavas 80%-os metanolt használhatunk. A metanolt ezután vákuumban párologtatjuk el. Élelmiszerekből vízfürdő hőmérsékletén — kb. 1%-os sósavas kezelés után — szintén metanollal vonhatjuk ki a $B_1$-vitamint [5].

A meghatározáshoz zavaró anyagoktól mentes, kb. 5 μg tiamínium-kloridnak megfelelő mennyiségeket használunk fel. A pontos beméréshez legegyszerűbb, ha 0,20—0,1 g tiamínium-kloridnak megfelelő mennyiséget 1000 ml-es mérőlombikban oldunk. Az oldat 20,00 ml-es részletét 200 ml-es mérőlombikban 20,00 ml 0,1 n sósavval elegyítjük, majd jelig töltjük. E törzsoldatból ±0,002 ml pontosságú mikropipettával 1,000—1,000 ml-t egy-egy 50 ml-es csiszolt dugós rázótölcsérbe mérünk. Az egyik (*A*) oldathoz egy csepp 5,0%-os kálium-hexaciano-ferrát(III)-oldattal frissen elegyített 1,00 ml 2 m nátrium-hidroxid-oldatot mérünk. (A sorrend betartása fontos!) A másik (*B*) oldathoz viszont csak 1,00 ml 2 m nátrium-hidroxid-oldatot mérünk. Egy perc múlva mindegyik oldatot 25,00—25,00 ml izo-butanollal elegyítjük, és kb. egy percig élénken rázogatjuk. A fázisok szétválása után az alsó vizes fázist lebocsátjuk, az izo-butanolos oldatokat pedig 1,00—1,00 g finoman porított *vízmentes* nátrium-szulfáttal rázzuk össze. Az oldatokat a teljes feltisztulásig sötét helyen hagyjuk állni (kb. 3—4 órán át). A szükség esetén izo-butanollal átmosott szűrőpapíron megszűrt izo-butanolos oldatok fluoreszcenciáját fluorométerrel megmérjük. A korrigált fluoreszcenciaértéket az *A* és *B* oldatokkal mért fluoreszcenciaérték különbsége ($A_f - B_f$) adja. A párhuzamos kísérletben „standard" minőségű tiaminium-kloridból a vizsgálati anyaggal kb. azonos töménységű standard oldat hígításszorozataival is azonos módon járunk

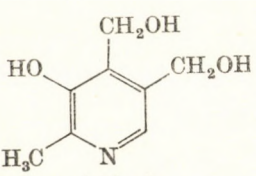
el. A standard oldattal mért fluoreszcenciaértékek alapján szerkesztett kalibrációs görbe segítségével a korrigált fluoreszcenciaérték alapján már kiszámíthatjuk a vizsgálati anyag tiamínium-klorid- ($B_1$-vitamin-) tartalmát (lásd még Ph. Hg. V. I. 135. old.).


IRODALOM

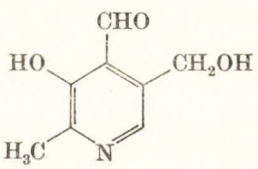
1. Vastagh G.: Az aneurin ($B_1$-vitamin) meghatározása gyógyszeres készítményekben. Magy. Gyógysz. Tud. Társ. Ért. (Acta Pharm. Hung.) **16,** 56 (1940). — 2. Vastagh, G.: Die Bestimmung von Aneurin (Vitamin $B_1$) in Arzneipräparaten. Pharm. Zentralhalle **81,** 109, 124 (1940). — 3. Vastagh G.—Szeghő F.: A Zeiss-féle üvegből készült fluorescentia-standard alkalmazása az aneurin ($B_1$-vitamin) meghatározásánál. Magy. Gyógysz. Tud. Társ. Ért. (Acta Pharm. Hung.) **18,** 384 (1942). — 4. Vastagh, G.—Szeghő, F.: Über die Verwendung des gläsernen Fluorescenz-Standards bei der Bestimmung von Aneurin (Vitamin $B_1$). Z. anal. Chem. **125,** 23 (1942). — 5. Vastagh G.: Az aneurin ($B_1$-vitamin) meghatározása élelmiszerekben és vitamin-készítményekben. Magy. Gyógysz. Tud. Társ. Ért. (Acta Pharm. Hung.) **20,** 115 (1944). — 6. Rózsa P.: Új eljárás az aneurin mennyiségi meghatározására. Magy. Kém. Folyóirat **61,** 122 (1955).


## A PIRIDOXIN, $B_6$-VITAMIN MEGHATÁROZÁSA

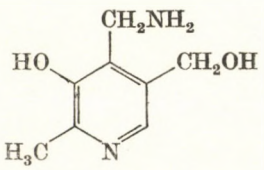
A természetes anyagokban a $B_6$-vitamin mint piridoxin, piridoxál és piridoxamin, főként ezeknek foszforsavas észtereként található. A gyógyszerként használatos $B_6$-vitamin-készítmények a legtöbbször tiszta piridoxinium-kloridot tartalmaznak:




piridoxin
(1)




piridoxál
(2)




piridoxamin
(3)

Analitikai szempontból a piridoxin az alábbi fontosabb funkciós csoportokkal rendelkezik: Mint piridin-, illetőleg α-pikolin-származék, bázikus tulajdonságú, emiatt savakban jól oldódik. Sósavas sója vízben jól oldódó fehér, kristályos és meglehetősen állandó vegyület. A fenolos OH-csoport révén gyenge savi karakterrel is rendelkezik, s lúgokban szintén jól oldódik. E kettős jelleme folytán vízzel nem elegyedő apoláros oldószerekkel a szabad bázis izolálása nehézkes. Éterrel csak meghatározott $p_H$-tartományban, $p_H = 8$ körüli értéknél lehet kirázni a vizes oldatból. A fenolos OH-csoport miatt vas(III)-kloriddal színes komplexek képződnek, melyek fotometriás mérésre is alkalmasak, bár nem specifikus eljárások (lásd Ph. Hg. VI. III. 1252. old.).

A molekula könnyen oxidálható, mivel a szubsztituensek közt két primer alkoholcsoport is szerepel. Irodalmi adatokból ismeretes, hogy lúgos permanganátoldattal trikarbonsavig vihető az oxidáció, vagyis a két al-

koholcsoporton kívül még a metilcsoportból is karboxilcsoport alakul ki.

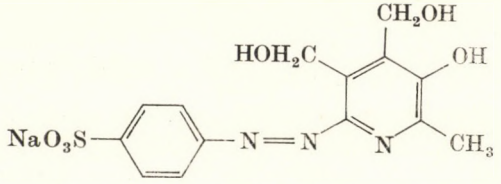
A piridoxin brómmal — vagyis a Koppeschaar-féle módszerrel — piridoxállá oxidálható. A reakció során brómszubsztitúció nem játszódik le, ellenben mindkét alkoholcsoport aldehidcsoporttá oxidálódik.

A piridoxinmolekula egyetlen nem szubsztituált hidrogénje a heteronitrogénnel orto-helyzetben van.

A vegyület ultraibolya abszorpciós spektrumában a maximumok helye és extinkciós értéke erősen függ a $p_H$-tól. Az izoszbesztikus pont 304 nm-nél van.

## KIS MENNYISÉGŰ PIRIDOXIN SPEKTROFOTOMETRIÁS MEGHATÁROZÁSA

A piridoxin a diazóniumsókkal — pl. diazotált szulfanilsavval — narancssárga színű azofestéket képez, melyet a Gyógyszerkönyv azonosításra is használ (Ph. Hg. VI. 900. old.):




4-(3,4-bisz-hidroxi-metil-5-hidroxi-6-metil-2-piridil-azo)-benzolszulfonsavas-Na (4)

Az azofesték-képződésen alapuló reakció spektrofotometriás meghatározáshoz is felhasználható. A méréshez azonban olyan diazotált szulfanilsavreagenst kell készíteni, mely nitritet, illetőleg nitrogén-oxidokat még nyomokban sem tartalmaz. E célból a szulfanilsav diazotálását befejezve, az elegybe karbamidot szórunk, és a pezsgés ($CO_2$, $N_2$) megszűnte után hidrogéngáz átbuborékoltatásával még a nitrogén-oxidok utolsó nyomait is eltávolítjuk. Az ily módon előállított nitritmentes diazóniumreagens állandó, és a kapcsolási reakcióban a kapcsolandó vegyület sem tud nitrozálódni a visszamaradt salétromossavtól (lásd kvantitatív diazotálás feltételei 200. old.). A képződő azofestéken kívül azonban a lúgos diazotátoldat is bizonyos mértékű optikai aktivitást mutat az azofesték elnyelési sávja közelében. A diazotált szulfanilsavreagens abszorpciójának a mérési tartományban jelentkező zavaró hatását a legegyszerűbben úgy küszöbölhetjük ki, hogy az összehasonlító oldatként azonos mennyiségű lúgos diazóniumreagenst használjunk. A piridoxinnal képződött azofesték elnyelési maximuma 435—440 nm-nél oly mértékben jelentkezik, hogy 60—150 μg piridoxinium-klorid) 10 ml pontosan mérhető spektrofotométerrel. Az adott tartományban az extinkció és a koncentráció közti összefüggés lineáris.

A meghatározáshoz a piridoxínium-kloridra vizsgálandó készítményből ml-enként 40—60 μg piridoxínium-kloridnak megfelelő mennyiséget tartalmazó vizes oldatot készítünk. A 0,02 g-os piridoxi-

nium-klorid-tablettákból egy tablettát finoman elporítunk, és vízzel 500 ml-es mérőlombikba mosva, a lombikot jelig töltjük. A meghatározáshoz az esetleg üledékes oldat tisztáját használjuk.

Ezután 10,00 ml-es mérőlombikban 2,00 ml diazotált szulfanilsavreagenst, 5,0 ml 1,0%-os nátrium-karbonát-oldatot, valamint a vizsgálandó készítmény említett töménységű oldatának 2,00 ml-ét elegyítjük. Az így kapott oldatot desztillált vízzel jelig kiegészítjük. Az összehasonlító oldatot a vizsgálandó oldat nélkül ugyanígy készítjük el. Mintegy 20 perc várakozás után a narancssárgára színeződött vizsgálandó oldatnak, az említettek szerint készített összehasonlító oldatra vonatkoztatott extinkcióját, 1 cm-es küvettában 435—440 nm hullámhosszon spektrofotométerrel megmérjük.

A piridoxinium-klorid-tartalmat kalibrációs görbe segítségével állapítjuk meg. A görbe megszerkesztéséhez szükséges mérésekhez gondosan ellenőrzött piridoxinium-klorid ismert töménységű és frissen készített törzsoldatából úgy választjuk meg a beméréseket, hogy az 1 cm-es küvettában mérésre kerülő oldatok 10,00 ml-enként 60—120 μg piridoxinium-kloridot tartalmazzanak.

Diazotált szulfanilsavreagens készítése: *szulfanilsavoldat*; 50 ml-es mérőlombikban 0,5 g szulfanilsavas nátriumot vagy 0,45 g szulfanilsavat 8 ml 20%-os sósavval és 30—40 ml vízzel oldunk, majd az oldat térfogatát pontosan kiegészítjük. Olvadó jég közé helyezett kisebb lombikba vagy főzőpohárba osztott pipettával mért 1,5 ml szulfanilsavoldathoz hűtés közben kis részletekben (kb. 10 perc alatt) 7,5 ml 0,5%-os nátrium-nitrit-oldatot csurgatunk, és 15 percig még az olvadó jégben hagyjuk állni. A nitrit fölöslegének eltávolítása céljából 5 g karbamidot szórunk az oldatba, s az elegyet — időnként megkevergetve — 1 órán át szobahőmérsékleten állni hagyjuk, majd fél órán át lassú ütemben hidrogéngázt áramoltatunk az oldaton keresztül. Az így előkészített nitritmentes diazóniumoldatot 50 ml-es mérőlombikba öblítjük, és jelig töltjük. A reagens egy napig használható.

Az ismertetett módszer eléggé specifikus, mivel más rokon aromás hidroxivegyületekkel — így a ß-oxi-piridinnel — képződő azofesték abszorpciós maximuma jóval magasabb hullámhosszon jelentkezik. A piridoxin oxidált termékei nem képeznek azofestéket. A meghatározás az adott körülmények között nem érzékeny a $p_H$ változására. A piridoxinium-klorid szubsztancián kívül a tabletták is ellenőrizhetők. A hazai $B_6$-vitamininjekciók azonban azok triklór-izo-butanol-tartalma miatt e módszerrel már nem ellenőrizhetők.

## A PIRIDOXIN MEGHATÁROZÁSA KÖZVETETT BRÓMOS OXIDÁCIÓVAL

A meghatározáshoz kb. 20—40 mg piridoxinium-kloridnak megfelelő mennyiségű mintát mérünk 500 ml-es brómozólombikba, melyet 15 ml vízben oldunk. Az oldathoz 20,00 ml 0,1 n kálium-bromát mérőoldatot, kb. 1 g kálium-bromidot és 10 ml 15%-os sósavat adunk. Az elegyet 45 percig sötétben brómozzuk. Ezután kb. 0,5 g kálium-jodidnak frissen készült tömény vizes oldatával a reakciót leállítjuk, majd 5 perc elteltével a bróm fölöslegét 0,1 n nátrium-tioszulfát

mérőoldattal — keményítőt használva indikátorként — visszamérjük. A tabletták vizsgálatához törzsoldatot készítünk, és a megszűrt oldat számított térfogatú részletét használjuk fel a meghatározáshoz. Az egyenértéksúly: m/4.

1,00 ml 0,1 n kálium-bromát-oldat 5,141 mg piridoxint mér.

IRODALOM

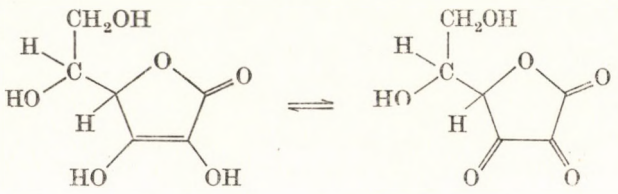
1. Laszlovszky J.—Andréné Stiglmayer M.: Analitikai tanulmányok piridoxinnal ($B_6$-vitamin). Acta Pharm. Hung. **37**, 159 (1967). — 2. Szabolcs L.-né: A $B_6$-vitamin meghatározása gyógyszeres készítményekben. Magy. Kém. Folyóirat **59**, 218 (1953).

## AZ ASZKORBINSAV (C-VITAMIN) MEGHATÁROZÁSA

A C-vitamin-tartalmú tabletták, drazsék, injekciók, a különböző összetételű aszkorbinsavtartalmú magisztrálisan rendelt osztott porok a gyógyszerrendelés egyik leggyakoribb készítményei közé tartoznak. Ezek mellett a csakis gyógyszernek minősülő készítmények mellett említésre méltók a C-vitamint tartalmazó cukorkák, szirupok, dúsított szörpök és egyéb élelmiszerek is. Hatóanyaguknak, az aszkorbinsavnak tartalmi ellenőrzése különösen azért indokolt, mivel az aszkorbinsav — erélyes redukálószer lévén — vagy a tárolás közben, vagy a kísérőanyagoktól könnyen eloxidálódik, hatástalanná válik.

Az aszkorbinsav könnyű oxidálódása egyszersmind a gyógyszerkombinációknak is határt szab. Közismert az is, hogy az aszkorbinsavinjekciók csak oxigénmentes gázatmoszférában (nitrogén, szén-dioxid) letöltve tárolhatók a gyors bomlás veszélye nélkül.

Az aszkorbinsav és készítményeinek ellenőrzésére használatos különböző módszerek mindegyike — eltekinve a nem specifikus acidimetriás mérésétől — lényegében az aszkorbinsav—dehidro-aszkorbinsav redoxifolyamaton alapszik:



aszkorbinsav dehidroaszkorbinsav (1)

A különböző oxidimetriás mérőreagensek között a 2,6-diklór-fenol-indofenol, a jódoldat, a jodát, bromát, cérium(IV), vas(III) mérőoldatok egyaránt megtalálhatók. (A vegyület erélyes redukáló tulajdonsága folytán még mint reduktometriás mérőoldat is alkalmazható. Az „aszkorbinometriás" titrálásokat Erdey László vezette be az analitikába.)

Az aszkorbinsav reverzibilis oxidálhatósága folytán a potenciometrikus és polarográfiás oxidációja is a közismert eljárások közé tartozik.

A fotometriás aszkorbinsav-meghatározás elsősorban a kisebb C-vitamin-mennyiségek meghatározásánál célravezető. Egyik igen jól felhasználható eljárás ezek közül az aszkorbinsav redukáló hatására képződött vas(II)ion mennyiségének dipiridiles meghatározásán alapszik. Előnye, hogy natív anyagokban, mint gyümölcsök, zöldségek, valamint az ezekből készült élelmiszerek vizsgálatához is alkalmas. A szintén redukáló hatású anyagok, az ún. reduktonok nagy része ugyanis e módszert nem zavarja.

A különböző oxidimetriás aszkorbinsav-meghatározásokat összehasonlítva, a vizsgálatok eredményeiből, a közvetlen bromatometriás, jodometriás, cerimetriás, valamint vas(III)-klorid mérőoldattal végzett titrimetriás mérések egyformán pontosnak bizonyulnak. A 2,6-diklór-fenol-indofenollal a közvetlen titrimetriás mérések eredményei mindig alacsonyabbak a számítottnál. A felsorolt módszerek tehát mind az alapanyagok, mind pedig egyes C-vitamin-tartalmú gyógyszerkészítmények ellenőrzésére alkalmasak.

## AZ ASZKORBINSAV MEGHATÁROZÁSA KÖZVETLEN BROMATOMETRIÁS TITRÁLÁSSAL

A módszer előnyét egyrészt a kálium-bromát mérőoldat előnyös tulajdonságai, másrészt a módszer eléggé tekintélyes szelektivitása jelenti. A közvetlen bromatometriás mérést ugyanis nem zavarják alifás savak, cukrok és számos tablettázó segédanyag sem. Így pl. a különböző aszkorbinsav-dextróz, valamint a C-vitaminos drazsék, cukorkák elválasztás nélkül, közvetlen titrálással határozhatók meg. A közvetlen jodometriás titrálásnál a kísérőanyagok elsősorban a keményítővel indikált végpontjelzést teszik bizonytalanná, ugyanis gyakran ibolyásvörös adszorpciós termékek képződnek. Ezért a Gyógyszerkönyv is csak az alapanyag méréséhez használtatja a jodometriás módszert. Mind a tabletta, mind pedig az aszkorbinsav-injekció ellenőrzéséhez a közvetlen bromatometriás titrálást írja elő.

A bromatometriás meghatározáshoz 1—200 mg aszkorbinsavnak megfelelő mennyiségű mintát használhatunk fel, melyet általában 10 ml vízben oldunk. Az oldatot 10 ml 10%-os sósavval megsavanyítjuk, 0,5 g kálium-bromidot oldunk fel benne, és egy csepp p-etoxi-krizoidin indikátor mellett közvetlenül titráljuk 0,1, illetve 0,01 n kálium-bromát mérőoldattal.

Valamennyi oxidimetriás mérésnél az egyenértéksúly a molekulasúly fele (m/2), vagyis 1,00 ml 0,1 n mérőoldat 8,806 mg aszkorbinsavat mér.

A bromatometriás módszer még tejport, cukrot, kakaóvajat tartalmazó készítmények aszkorbinsavtartalmának meghatározására is alkalmas. A C-vitamint ilyen esetekben előzetesen 3%-os triklór-ecetsavval kioldjuk, és a csapadékos elegyet tisztára szűrjük. A tiszta szűredékben a triklór-ecetsav a meghatározást nem zavarja.

## A C-VITAMIN KÖZVETLEN MEGHATÁROZÁSA KININ ÉS ACETIL-SZALICILSAV MELLETT VAS(III)-KLORID MÉRŐOLDATTAL

A C-vitamin mellett kinint és acetil-szalicilsavat is tartalmazó közismert gyógyszerkészítmény (Pulvis chinacisalis cum vitamino C) aszkorbinsavtartalmát sem a közvetlen bromatometriás, sem a jodometriás oxidációval nem mérhetjük, főként a kinin miatt. E készítményben a C-vitamintartalmat előzetes elválasztás nélkül, 0,1 m vas(III)-klorid mérőoldattal titrálhatjuk meg. A vas(III)ion ugyanis a kininnel nem reagál. A reakció végpontjának jelzésére variaminkék, szulfo-szalicilsav, sőt a rodanid is alkalmas. A meghatározást mintegy 250 mg kinin, acetil-szalicilsav, azofén, amidazofén, citromsav, valamint 500 mg szacharóz, laktóz, glükóz és keményítő sem zavarja, noha mintegy 20—30 mg aszkorbinsav kerül csupán vizsgálatra.

A gondosan elporított „Pulvis chinacisalis cum vitamino C" készítményből egy-egy meghatározáshoz 0,4—0,5 g-ot mérünk be analitikai pontossággal 200 ml-es lombikba. Az oldatot 5 ml 2 n sósavval megsavanyítjuk, s térfogatát kb. 100 ml-re egészítjük ki. A kb. 60°-ra melegített oldathoz mintegy 0,1 g variaminkék indikátort szórunk (1 : 200 arányban szilárd nátrium-kloriddal hígítva), és addig titráljuk az oldatot 0,1 m vas(III)-klorid mérőoldattal, míg a színtelen oldat vörösesibolya színbe változik. (Az indikátor színe néhány perc múlva ugyan eltűnik, de ezt már nem vesszük figyelembe.)

*Megjegyzés:* A titrálásokhoz használt 0,1 m vas(III)-klorid mérőoldat sósavra nézve kb. 2%-os legyen. Hosszú ideig titerváltozás nélkül eltartható. Faktorát frissen készült és bromatometriásan ellenőrzött 0,1 n aszkorbinsavoldatra állítjuk be.

## A C-VITAMIN KÖZVETLEN MEGHATÁROZÁSA VAS(II)SÓT IS TARTALMAZÓ KÉSZÍTMÉNYEKBEN

A rendszerint vas(II)-szulfátot és aszkorbinsavat tartalmazó drazséban (Ferroplex) a C-vitamint szintén vas(III)-klorid mérőoldattal tudjuk közvetlenül megtitrálni. E készítménynél a közvetlen titrálás annál is inkább indokolt, mert az elválasztások során az aszkorbinsav könnyen oxidálódna.

A mintegy 30 mg-nyi aszkorbinsavat és 50 mg-nyi vas(II)-szulfátot tartalmazó és gondosan elporított drazsékból általában három szemnek megfelelő mennyiséget mérünk be. A levegő oxigénjének távol tartása céljából a lombikba 5 ml pentánt öntünk. Ezután a port 5 ml 96%-os etanol és 5 ml 2 n sósav elegyében szétrázzuk, végül mintegy 80 ml vízzel az oldatot meghígítjuk. A továbbiakban az oldat aszkorbinsavtartalmát a már ismertetett módon 0,1 m vas(III)-klorid mérőoldattal — variaminkék indikátor mellett — megtitráljuk.

A vas(III) és aszkorbinsav közti redoxireakció az aszkorbinsav közvetett spektrofotometriás meghatározására is alkalmas. A redoxifolyamat során képződött vas(II) mennyiségét ugyanis igen pontosan lehet az α-α'-dipiridil-komplexe segítségével spektrofotometriásan mérni.

A meghatározáshoz 100 ml-es mérőlombikba 2,00 ml foszforsavas vastimsóoldatot (20%-os foszforsavban oldott 0,1%-os vastimsóoldat), 10 ml 1%-os citromsavoldatot, 0,4 ml 1%-os α-α'-dipiridil-reagenst (96%-os etanolos oldat) és 10 ml 20%-os ammónium-acetát-oldatot mérünk. Az így előkészített reakcióelegyhez mérjük az aszkorbinsavra vizsgálandó készítmény szén-dioxiddal telített vizes oldatából a kb. 50—250 μg aszkorbinsavnak megfelelő mennyiségét. Elegyítés után az oldatot két órára sötét helyre tesszük. Ezután a vízzel jelig töltött oldat extinkcióját 520 nm hullámhosszon megmérjük. Az összehasonlító oldat valamennyi reagenst azonos mennyiségben tartalmazza.

Az aszkorbinsavtartalom kiszámításához ismert töménységű, frissen készült aszkorbinsavoldat sorozatokkal kalibrációs görbét szerkesztünk, és ebből értékeljük ki a hatóanyagtartalmat.

*Drogok, gyümölcsök C-vitamin-tartalmának meghatározásához* a nedvdús gyümölcsöket üvegprésen zúzzuk össze, és szén-dioxiddal telített vízzel készítünk törzsoldatot. A sűrűbb szöveti állományú gyümölcsöket, drogokat porcelán mozsárban — laboratóriumi célokra alkalmas, jó minőségű üvegből készített — durva üvegporral dörzsöljük el, majd híg ecetsavval vonjuk ki a pépes állományú masszából a C-vitamint, és szintén szén-dioxiddal telített vízzel készítünk törzsoldatot. Szárított drogok esetében (Cynosbati fructus, Ph. Hg. VI. III. 1040. old.) az üvegporral eldörzsölt drogot híg ecetsavval enyhén forralni is kell. Ilyen esetben a tágasabb főzőlombikot kétfuratú dugóval zárjuk el. Egyik furatába visszafolyóhűtőt helyezünk, másikba pedig vékonyra kihúzott végű üvegcsövet illesztünk, melyen szén-dioxidot buborékoltatunk az oldaton keresztül.

A fotometriás kiértékeléshez színes vagy gyengén opálos aszkorbinsavoldatokat csak úgy lehet felhasználni, ha ezekből az összehasonlító oldatba is a vizsgálandó oldatrészlettel megegyező mennyiséget mérünk be. Ilyen esetekben természetesen a dipiridilreagens helyett ugyanannyi 96%-os etanolt mérünk be.

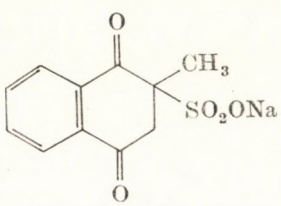
## IRODALOM

1. Schulek E.—Kovács J.: Az l'-ascorbinsav (C-vitamin) bromatometriás mérése. Magy. Gyógysz. Tud. Társ. Ért. (Acta Pharm. Hung.) **16,** 334 (1940). — 2. Schulek, E.—Koávcs, J.—Rózsa, P.: Bromatometrische Bestimmung der l'-Ascorbinsäure (Vitamin C). Z. anal. Chem. **121,** 17 (1941). — 3. Laszlovszky J.: A pirokatechin-ibolya mint redoxindikátor. Acta Pharm. Hung. **25,** 246 (1955). — 4. Kovách A.—Vida L.: Aszkorbinsav meghatározása cerimetriás módszerrel. Acta Pharm. Hung. **26,** 101 (1956). — 5. Barcza L.: Aszkorbinsav meghatározása vas(III)-klorid mérőoldattal. Acta Pharm. Hung. **26,** 152 (1956). — 6. Schulek, E.—

Flóderer, I.: Neues Verfahren zur colorimetrischen Bestimmung von Vitamin C. Angew. Chemie **52**, 615 (1939). — 7. Schulek E.—Kovács J.: Adatok a Magyarországon 1939-ben termesztett néhány gyümölcs és főzelékféle C-vitamin tartalmához. Magy. Gyógysz. Tud. Társ. Ért. (Acta Pharm. Hung.) **16**, 339 (1940). — Népegészségügy **1941**, 5. — 8. Vastagh G.—Iván É.: Lehet-e hőkezelt növényi élelmiszerekben kémiai úton C-vitamint megbízhatóan meghatározni? I. Magy. Kémikusok Lapja **2**, 442 (1947). — 9. Vastagh G.—V. Varga E.: Lehet-e hőkezelt növényi élelmiszerekben kémiai úton C-vitamint megbízhatóan meghatározni? II. Magy. Kém. Folyóirat **56**, 234 (1950).

## A K-VITAMIN (MENAKINON) MEGHATÁROZÁSA

A K-vitamin néven a 2-metil-1,4-naftokinon különböző, így pl. fitil- és farnezilszármazékait jelölték. E vegyületek vízben nem oldódnak, csak olajokban. Az olajos oldatok eléggé bomlékonyak. Viszonylag jóval stabilabb készítmény a menakinon-nátrium-biszulfit néven gyártott készítmény (nátrium-2-metil-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-1,4-dion-2-szulfonát). Vízben oldódik porampullákban, valamint tablettákban kerül forgalomba, ezenkívül a polivitamin-készítményeknek is komponense.




menakinon-nátrium-biszulfit
(nátrium-2-metil-1, 2, 3, 4-tetrahidro-naftalin-1,4-dion-2-szulfonát)
(1)

E vegyületcsoport kémiai meghatározására a kinoncsoport reverzibilis redukálhatóságát lehet felhasználni. A reverzibilis redukálhatóságon alapszik a K-vitamin katódos polarográfiás redukciója is (382. old.).

A K-vitamin-készítmények ón(II)-kloriddal etanolos oldatban szintén könnyen redukálhatók, a redukált terméket viszont cérium(IV) mérőoldattal közvetlenül titrálva, újra kinonná lehet alakítani. A reakció végpontját p-etoxi-krizoidin indikátor jelzi. E redoxireakción alapuló meghatározáshoz a menakinon-nátrium-biszulfitból a menakinont előzőleg magnézium-oxiddal szabadítjuk fel, majd kloroformmal izoláljuk.

A meghatározáshoz analitikai pontossággal mért kb. 0,10 g menakinon-nátrium-biszulfitnak megfelelő mennyiségű készítményt oldunk 50 ml-es rázótölcsérben, mintegy 3—5 ml vízben. Az oldatot 10—15 ml kloroformmal és 0,3 g magnézium-oxiddal több ízben hevesen összerázzuk. A szabaddá vált menakinont tartalmazó kloroformos réteget 100 ml-es mérőlombikba bocsátjuk, majd a vizes maradékot még ismételten 6-szor 15—15 ml kloroformmal kirázzuk. (Az elválasztást

akkor végeztük tökéletesen, ha az utolsó kirázás után mind a vizes, mind a kloroformos fázis már színtelen.) A kloroformos részleteket a mérőlombikban gyűjtjük össze, és térfogatát kiegészítjük. A kloroformos oldat 10,00 ml-es részletét vízfürdőn 50 ml-es Erlenmeyer-lombikban óvatosan bepárologtatjuk. A visszamaradt menakinont 1,00 ml 96%-os (kálium-hidroxidról frissen ledesztillált) etanolban oldjuk, majd az oldathoz legtöményebb sósavval készült 0,5 ml Bettendorf-reagenst elegyítünk, s az elegyet elszíntelenedésig rázogatjuk. (Szükség esetén még további 0,1—0,2 ml Bettendorf-reagenst adunk hozzá; ha ezután is gyengén színezett marad az oldat, ezt már figyelmen kívül hagyjuk.) A redukált termékhez 20 ml kloroformot öntünk, és a lombikot ép parafadugóval elzárva, hevesen összerázzuk. A fázisok szétválása után az oldat savtartalmát és az ónsókat kis részletekben adagolt 2 g elporított kálium-hidrogén-karbonáttal közömbösítjük, illetőleg kötjük meg. A gázfejlődés megszűnte után 6 g jól elporított vízmentes nátrium-szulfátot szórunk a lombikba, s ezzel az elegyet ismét hevesen összerázzuk. A lombik tartalmát kis zsírtalanított vattapamaton gyorsan leszűrjük, és a szűredék 10,00 ml-es részletét azonnal 30 ml 96%-os etanol és 5 ml 2 n kénsav előre elkészített elegyéhez öntjük. Az elegyet rögtön 0,005 n cérium-(IV)-szulfát mérőoldattal — egy csepp p-etoxi-krizoidin indikátort használva jelzőként — megtitráljuk. Párhuzamosan 10 ml kloroform, 30 ml 96%-os etanol és 5 ml 2 n kénsav elegyével üres kísérletet végzünk, és az eredmény kiszámításánál ezt figyelembe vesszük.

1,00 ml 0,005 n cérium(IV)-szulfát-oldat 0,697 mg vízmentes menakinon-nátrium-biszulfitot jelez.

IRODALOM

1. Schulek E.—Rózsa P.: A kinonok cerimetriás mérése, különös tekintettel a „K" vitamin hatású 2-metil-1,4-naftokinonra. A 2-metil-1,4-naftokinon új színreakciójáról. Magy. Kém. Folyóirat **47,** 75 (1941). — 2. Schulek, E.—Rózsa, P.: Cerimetrisches Verfahren zur Bestimmung der Chinone insbesonder des 2-Methyl-1,4-naphthochinons mit Vitamin K-ähnlicher Wirkung. Eine Farbreaktion des 2-Methyl-1,4-naphthochinons. Mikrochemie **29,** 178 (1941).

## POLIVITAMINKÉSZÍTMÉNYEK ELLENŐRZÉSE

A vitaminkészítmények között az ún. polivitaminkészítmények ellenőrzése a legnehezebb analitikai feladat. Nem ritkák ezek között az olyan készítmények sem, melyek az A-, $D_2$- és E-vitamin mellett a B-vitamin-csoportokon ($B_1$, $B_2$, $B_6$, $B_{12}$), továbbá a C- és K-vitaminokon kívül még nikotinsav-amidot is tartalmaznak. E készítmények legnagyobb részét tiszta szubsztanciákból mérik össze. A tabletta, drazsé vagy zselatinkapszula analízis szempontjából még viszonylag egyszerű gyógyszerformának számít. A polivitamin-tartalmú gyógytápszerek, gyógycsokoládék vizsgálata nehezebb feladat. Az irodalomban található viszonylag csekély

számú eljárás egy része általában az egyes vitaminok kvantitatív szétválasztásával oldja meg a feladatot. Emellett olyan törekvések is tapasztalhatók, hogy az elválasztásokat mellőzve, specifikus reakciókkal igyekeznek meghatározni az egyes komponenseket. Az elválasztással járó sokszor hosszadalmas műveletek egyes vitaminok bomlékonyságát elősegítik. Az elválasztás nélküli meghatározásoknál viszont az egymás mellett levő vitaminok, továbbá az el nem távolított vivőanyagok oly nagy mértékű zavaró hatásával kell számolni, mely csak igen sok oldalú vizsgálattal küszöbölhető ki — nem is minden esetben.

A következőkben néhány olyan kísérletet ismertetünk, melyek adott összetételű készítmények esetében — a részleges elválasztás ellenére is — viszonylag kielégítő pontosságú meghatározást biztosítanak.

## A K-VITAMIN POLAROGRÁFIÁS MEGHATÁROZÁSA POLIVITAMINKÉSZÍTMÉNYEKBEN

Az A-, $B_1$-, $B_2$-, $B_6$-, C-, $D_2$-, E- és K-vitamint, valamint nikotinsav-amidot tartalmazó polivitaminkészítmény K-vitamin-tartalmának meghatározása a vizes kivonat katódos polarográfiás mérésével megoldható. A vizes kivonat ugyanis a menakinon-nátrium-biszulfit (K-vitamin) mellett már csak a $B_1$-, $B_6$-, C-vitaminokat, nikotinsav-amidot, valamint az adott $p_H$-viszony mellett a $B_2$-vitaminból legfeljebb csak nyomokat tartalmaz.

A 0,5 m kálium-klorid alapoldatban kalomel viszonyító elektróda mellett felvett polarogram meglehetősen deformált formát mutat a sok kísérőanyag miatt. A polarogram alakja, a féllépcső-potenciál értéke erősen függ a $p_H$-tól. Így $p_H = 6$ fölött $-0{,}37$, $-1{,}02$ és $-1{,}38$ V értékeknél három lépcső is jelentkezik. A középsőnek éles maximuma van, mely kapilláraktív anyagokkal elnyomható. A $p_H$ csökkentésével a második és harmadik lépcső egybeolvad. Az így maradt két lépcső féllépcső-potenciál értékei is pozitív irányba tolódnak, majd $p_H = 4$ alatt az első lépcső is eltűnik. Analitikai kiértékelésre a középső lépcső alkalmas. Ennek féllépcső-potenciálja $p_H = 1-6$ tartományban az $E_{1/2} = 67{,}3 \cdot p_H + 605$ (mV-ban kifejezve) összefüggés szerint függ a $p_H$-tól. E lépcső magassága a higanyoszlop magasságának négyzetgyökével arányos, tehát diffúziós jellegű. A lépcsőmagasság és a koncentráció közti összefüggés 0,02—0,4 mg/ml határok között, $p_H = 1-4$ tartományban lineáris. Mivel a készítmények C-vitamin-tartalma miatt a vizes kivonat $p_H$-ja 1—3 közé esik, $p_H = 4$ alatt célszerű dolgozni, ami egyben a lépcsőmagasság szempontjából is előnyös.

A vizes kivonat kísérő vitaminjai közül a C-vitamin a $p_H$-t és ennek következtében a féllépcső-potenciál helyét és a görbe alakját befolyásolja. A többi kísérő vitamin csökkenti a görbe maximumát. A $B_1$ és a nikotinsav-amid deformálják a görbét, de a lépcső magasságát még a K-vitaminhoz képest többszörös fölöslegben sem befolyásolják. Egyedül a $B_2$-vitamin zavar, de ez a savas közegben vízben csak nyomokban oldódik, így a jelen esetben a K-vitamin mérését ez sem fogja zavarni. A K-vitamin lépcsőmagasságának kiértékelésére a kísérőanyagok deformáló hatása miatt

csakis az ún. addíciós módszerrel dolgozhatunk. Amennyiben a várható K-vitamin-tartalomhoz képest 4—5-ször töményebb oldatban pontosan ismert mennyiségű K-vitamint adunk a vizsgálandó oldathoz, úgy az oldat gyakorlatilag nem hígul, és így a deformáló hatás az addicionálódott lépcsőn is azonos mértékben érvényesül, tehát a deformáció okozta hiba így kiesik.

A mérésekhez — a K-vitamin bomlékonysága miatt — a vizsgálandó készítmény vizes kivonatát és az összehasonlító standard (menakinon-nátrium-biszulfit-, K-vitamin-) oldatot egyszerre kell elkészíteni. (Az oldatok egy óra múltán már számottevő mértékben elbomlanak!)

A vizsgálandó polivitaminkészítményből 2—3 mg K-vitamint tartalmazó mennyiséget analitikai pontossággal üvegcsészébe mérünk. Üvegpisztillussal előbb szárazon, majd 2—3 ml 0,5 m kálium-klorid-oldattal eldörzsöljük, és papírszűrőn át 50 ml-es mérőlombikba szűrjük. [A még polarografálható mennyiség: 0,05 mg K-vitamin/1,00 ml.] A dörzscsészét és a szűrőt 2-szer 3 ml 0,5 m kálium-kloriddal öblítjük, és a lombikot 0,5 m kálium-klorid-oldattal jelig töltjük. Egyidejűleg a standard menakinon-nátrium-biszulfit-oldatot is elkészítjük (5 mg menakinon-nátrium-biszulfitot oldunk 0,5 m kálium-klorid-oldatban 10,00 ml-re). Ezután az előkészített és a vizsgálati mintát tartalmazó oldatból 10,00 ml-es részletet mérünk száraz polarografáló edénybe, majd az anódhigany beöntése után nitrogéngáz átbuborékoltatásával (kb. 5 percig) oxigénmentesítjük az oldatot. A polarogramot 100-as áramszorzóval és 70-es érzékenységgel (vagy ezzel analóg érzékenységgel, ha nem Radiometer PO3 műszeren dolgozunk) —0,2 V-tól vesszük fel. Ezután 2,00 ml standard K-vitamin-oldatot mérünk a reakcióelegybe, és újabb 5 perces nitrogéngáz átbuborékoltatás után megismételjük a polarográfiás mérést. A számítás az addíciós módszer előírásai szerint a hígítás figyelembevételével történik.

## A VITAMINOK EGYMÁS MELLETTI MEGHATÁROZÁSÁNAK SPEKTROFOTOMETRIÁS LEHETŐSÉGEI

A polivitaminkészítmények egyes vitaminkomponenseinek egymás melletti meghatározására a spektrofotometriás kiértékelések is lehetőséget nyújtanak. A vízben oldódó és az apoláros oldószerben oldódó vitaminokat együtt tartalmazó készítményeket feltétlenül szét kell választani. A vízben és olajban oldódó vitaminokat tartalmazó tablettákat, drazsékat, gondos elporítás után 0,01 n sósavval eldörzsölve, rázótölcsérbe mossuk, s a szuszpenziót kloroformmal többször kirázzuk. Az egyesített kloroformos fázisokat 0,01 n sósavval még ki is rázzuk. Az elkülönített vizes és kloroformos fázisokat csak szűrés után használhatjuk fel.

A vízben oldódó vitamincsoport spektrofotometriás mérési lehetőségeiről a mellékelt táblázat nyújt áttekintést.

A *vizes oldatban* $B_1$-, $B_2$-, $B_6$-, C-, K-vitaminokkal, valamint nikotinsavamiddal számolhatunk. Ezek közül a *$B_2$-vitamin* mennyisége $p_H = 2—7$ között a 448 nm hullámhosszon mért extinkciója alapján kiszámítható. A $B_6$-

7. táblázat

A vitaminok fényelnyelési görbéjének analitikai szempontból fontos pontjai

| Vitamin | Abszorpciós maximumok helye (nm) | Abszorpciós minimumok helye (nm) | A fényelnyelés | | Megjegyzés |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | mg/100 ml koncentrációnál | nm hullámhosszon kezdődik | |
| $B_1$ | 263, 238 | 253 | 3 | 305 | |
| $B_2$ | 448, 373, 267 | 402, 305, 240 | | | Nem $p_H$-függő |
| $B_6$ | 325, 291 | 310, 262 | 2 | 355 | Nagy $p_H$-függés Mérés $p_H$ = 5 kémhatású vizes oldatban |
| C | 262 | | 110<br>100 | 315<br>290 | Jóddal letitrálva |
| K | 307, 265 | 290 | 5 | 365 | $p_H$-függő Mérés $p_H$ = 5 kémhatású oldatban |
| Nikotinsav--amid | 272 | 240 | 1 | 315 | |
| A | 333<br>328 | | 3 | 390 | Kloroformos oldat izo--propanolos oldatban |
| E | 288 | | 10 | 300 | Kloroformos oldatban |

*vitamin* 325 nm-nél jelenkező maximumán mért extinkció érték erősen függ a $p_H$-tól, s még tompított oldatban sem kapunk jó eredményeket. Az izoszbesztikus pont helyén nem mérhetünk, mert a $B_1$-, $B_2$-, C- és K-vitaminok szintén abszorbeálnak ezeken a helyeken. Egyetlen megoldásként az addíciós kiértékelés marad. Ennek megfelelően a 325 nm-nél mért extinkció leolvasása után ismert mennyiségben adunk $B_6$-vitamint az oldathoz, és újra megállapítjuk az extinkciót. A két mérésből a hígulást is figyelembe véve, kapjuk meg a $B_6$-vitamin mennyiségét. A mérést szintén zavaró K-vitamin miatt az értékek korrigálásához már szükség van a K-vitamin polarográfiás mérésére is, amit külön bemérésből kell elvégeznünk (lásd 382 old.). Ismerve a polarográfiásan meghatározott K-vitamin-tartalom értékét, a $B_6$-vitamin abszorpciós maximuma helyén (325 nm) megmérjük az extinkciót, majd anélkül, hogy a műszer beállításán valamit is változtatnánk, ismert mennyiségű K-vitamin hozzáadása után újra leolvassuk az extinkciót. A hígítások figyelembevételével most már kiszámítható, hogy milyen mértékű extinkciónövekedés származik a K-vitaminból. Az addíciós kiértékeléshez felhasznált standard oldatoknak 10—20-szor töményebbnek kell lenniük, különben a hígulás már ész-

lelhető $p_H$- vagy ionerősség-változást eredményez, ami a K-vitamin esetében is extinkcióváltozást okozhat.

Az *olajokban*, apoláros oldószerekben *oldódó* vitaminok közül kloroformos oldatban 333 nm hullámhosszon az *axeroftil-acetát* közvetlenül mérhető és kiértékelhető. A mérést sem az egyéb vitaminok, sem — olajos készítmények esetében — az oldáshoz használt gyógyszerkönyvi minőségű napraforgóolaj nem zavarja.

Az *E-vitamin* 288 nm-nél mért extinkcióját korrigálni kell az A-vitamin miatt. (Ez vagy átszámítással, vagy korrekciós méréssel oldható meg.) A napraforgóolaj 288 nm-nél jelentkező abszorpciója még elhanyagolható.

A *nikotinsav-amid* meghatározására ez esetben is a 10%-os kénsavas hidrolíziskor lehasadó sav-amid-ammónia mennyiségét célszerű megmérni (211. old.). E meghatározáshoz a készítményt közvetlenül, előkészítés nélkül használhatjuk fel. Egyetlen vitamin sem zavarja. Mindössze arra kell ügyelni, hogy a hidrolízist követően az ammóniát borát tompítóoldattal $p_H$ = 9-re beállított oldatból desztilláljuk le, mert erősen lúgos oldatban a $B_1$-vitamin lúgos hidrolízise miatt is képződik ammónia.

Az előzőkben felsorolt lehetőségeknek egyik alapfeltétele, hogy a kísérő- és ízesítőanyagok közt 320 nm-nél nagyobb hullámhosszon szintén abszorbeáló más anyag ne legyen. A szokásos tablettázó segédanyagok (cukor, tejcukor, talkum, zselatin, cellulóz-acetoftalát, nem zavarnak. Drazsék esetében a bevonó festékréteget okvetlenül le kell pattintani vagy óvatosan leoldani.

Az ismertetett meghatározási lehetőségek természetesen nem tekinthetők általános eljárásoknak. A bonyolult összetételű és igen bomlékony komponenseket tartalmazó gyógyszerek — mint a polivitaminkészítmények — ellenőrzése gyógyszerfajtánként beható tanulmányokat s ezenkívül alapos körültekintéssel és szigorú kritikával megtervezett modellkísérleteket igényel.

## IRODALOM

1. Burger K.: Polivitamin-készítmények analitikai ellenőrzéséről. Magy. Kém. Folyóirat **68,** 474 (1962). — 2. Burger, K.: Analytical control methods for polyvitamin preperations. Talanta **10,** 573 (1963). — 3. Burger K.: Polivitamin-készítmények analitikai ellenőrzéséről I. A K-vitamin-tartalom meghatározása polarográfiás eljárással. Acta Pharm. Hung. **32,** 180 (1962).

# KÜLÖNFÉLE KÉSZÍTMÉNYEK VIZSGÁLATA

## FOLYÉKONY PARAFFINT TARTALMAZÓ EMULZIÓK VIZSGÁLATA

A folyékony paraffint belsőleges célra többnyire emulzióként rendelik. Ezek a készítmények emulgensként tragakantát vagy metil-cellulózt tartalmaznak, ízesítőként pedig gyakori a szacharin. Az emulzióból a folyékony paraffint petroléterrel lehet kioldani, és annak mennyiségét az oldószer elpárologtatása után súlyméréssel állapíthatjuk meg.

A meghatározáshoz kb. 20 g emulziót mérünk nagyobb (200 ml-es) főzőpohárba, s 50 ml 96%-os etanollal elegyítve, forró vízfürdőben kb. 10 percig kevergetjük. A lehűtött elegyhez 50 ml petrolétert (pentánt) öntünk. Az etanolos rétegben úszkáló emulgens foszlányokat üvegbottal kavargatva tömörítjük, és az elegyet rázótölcsérbe öntjük. Az összetömörített és a pohárban visszatartott emulgens foszlányokból a folyékony paraffin utolsó nyomait még négyszer 10—10 ml petroléterrel a rázótölcsérbe mossuk. Az egyes petroléteres részletek hozzáadása után célszerű az emulgens foszlányokat üvegbottal enyhén meg is nyomkodni. A fázisok szétválása után a petroléteres folyékony paraffinréteget — petroléterrel zsírtalanított kis vattapamaton át — pontosan megmért súlyú kb. 200 ml-es Erlenmeyer-lombikba szűrjük. Az etanolos vizes fázist még háromszor 10—10 ml petroléterrel kirázzuk, s ezeket a petroléteres részleteket is a megmért lombikba szűrjük. Ezután az oldószert ledesztilláljuk, és a *folyékony paraffin mennyiségét* 120°-os szárítás után súlyméréssel megállapítjuk.

Az *emulgens mennyiségének* megállapításához az etanolos oldatot az emulzió beméréséhez használt főzőpohárba öblítjük. Az etanol elpárologtatása után a szárazmaradékot 105°-on kiszárítjuk és mérjük.

Az *emulzió víztartalmának* megállapításához 8—10 g mintát kevés 96%-os etanollal vízfürdőn melegítünk. Az emulziót ily módon megbontva, az etanolt és a vizet elpárologtatjuk, majd a maradékot (emulgens és folyékony paraffin) 120°-on kiszárítjuk és megmérjük. Az így megállapított súlyveszteséget víztartalomként számítjuk.

Az ízesítőként esetleg jelenlevő *szacharin kimutatásához* legalább 20 g emulziót 96%-os etanollal melegítünk, majd a szétvált emulziót etanollal megnedvesített szűrőn leszűrjük. A folyékony paraffin az etanolos szűrőn nem hatol át. A szűredéket szárazra párologtatjuk, s a maradékkal elvégezzük a szacharin néhány azonossági reakcióját (Ph. Hg. VI. II. 910. old. [b], [c].).

*Megjegyzés:* A petroléteres folyékony paraffinoldat szűrésekor a tölcsér felső szélére belül kb. ½ cm széles nedves szűrőpapír csíkot tapasztunk. Ezzel elkerülhetjük a petroléteres olajos oldat szűrésével járó kellemetlenségeket. (A petroléteres oldat így nem tud a tölcsér falán „felmászni".)

IRODALOM

1. Schulek E.—Vastagh G.: Traganttal készült paraffinolaj-emulsio quantitatív chemiai vizsgálata. Magy. Gyógysz. Tud. Társ. Ért. (Acta Pharm. Hung.) **4,** 137 (1928). — 2. Schulek, E.—Vastagh, G.: Die chemische Untersuchung der mit Tragant bereiteten Paraffinöl-Emulsion. Pharm. Zentralhalle **69,**. 275 (1928)

# A FENOLFTALEIN MEGHATÁROZÁSA GYÓGYSZERKÉSZÍTMÉNYEKBEN

A fenolftalein — mint igen jó hashajtó — részben egyetlen hatóanyagként tablettázott formában, részben más hasonló hatású gyógyszerekkel együtt tabletta vagy por formájában kerül felhasználásra. A kísérő hatóanyagok között gyakoriak az emodintartalmú drog-porok — mint aloe-, frangula vagy rheum-por —, de ugyanígy előfordulnak a szulfát-hashajtók is.

Az összetett készítmények esetében a meghatározáshoz előbb feltétlenül tisztán izolálnunk kell a fenolftaleint. A tablettázott és a por alakú készítményekben egyaránt előforduló zsírokat, zsírsavakat (sztearinsav, kakaóvaj stb.) petroléterrel oldhatjuk ki. A fenolftalein kioldásához, megtisztításához a fenolftaleint először lúgos közegben vízzel oldjuk ki. Végül a vizes oldatból sav hatására kicsapódó fenolftaleint éteres kirázással izoláljuk. A kioldott fenolftaleint elegendő mennyiség esetében súly szerint határozzuk meg. Lúgos közegben, vizes oldatban spektrofotometriás kiértékeléssel is megállapítható a piros színű fenolftaleinoldatok koncentrációja $\lambda_{max}$ = 560 nm-en.

Az emodinokat is tartalmazó készítményekből a fenolftaleint csak úgy sikerül elkülöníteni, ha a lúgos vizes oldatot — mely a fenolftaleinnel együtt az emodinokat is tartalmazza — levegőn állni hagyjuk. Ilyenkor az emodinokból az oxi-antrakinonoknak vízben nem oldódó oxidációs termékei képződnek, „elgyantásodnak". Ezek mellől pedig a fenolftalein kiszűrhető.

a) *Az emodinokat nem tartalmazó* fenolftaleines készítményekből (tabletták, porok) legalább 0,1 g fenolftaleinnek megfelelő mennyiséget finoman elporítunk, és kisebb főzőpohárban (50 ml-es) 10—10 ml petroléterrel három-négy ízben a zsiradékokat, paraffint kioldjuk. A petroléteres oldatokat kis papírszűrőn leszűrjük. A zsiradékok eltávolítása után a maradékot (fenolftalein) vízfürdőn kiszárítjuk, majd 5 ml 10%-os nátrium-hidroxid-oldatban oldjuk és kevés vízzel rázótölcsérbe mossuk. (A vizes oldat térfogata 20–30 ml-nél több ne legyen.) Az oldatot 5 n kénsavval megsavanyítjuk, és 15—20 ml-es

éterrészletekkel a kiválott fenolftaleint kirázzuk. Az egyes éterrészleteket azon a kis papírszűrőn át öntjük a rázótölcsérbe, melyen át a petroléteres oldatokat szűrtük. Az éteres kirázást addig folytatjuk, míg az utolsó éteres oldat kis részlete — azonos térfogatú és meglúgosított vízzel összerázva — a vizes fázist már nem színezi meg. Az összegyűjtött éteres oldatokat pontosan megmért nagyobb (kb. 200 ml-es) Erlenmeyer-lombikba gyűjtjük, és az éter ledesztillálása után a fenolftalein súlyát megmérjük.

Az izolált fenolftalein mennyiségét fotometriásan megmérhetjük a Gyógyszerkönyvben is leírt módszerrel (Ph. Hg. VI. III. 1390. old.).

b) *Az emodinokat tartalmazó* gyógyszerkészítményekből gondosan elporított és mintegy 0,05—0,15 g fenolftaleinnek megfelelő mennyiséget perforátorban (16. ábra 231. old.) éterrel extrahálunk. Az aktív szenet, ként vagy szappant tartalmazó készítményt a fenolftalein könnyebb kioldódása céljából 0,1% sósavat tartalmazó éterrel előzetesen átnedvesítjük. Az extrakciót teljes kivonásig folytatjuk. A fenolftaleint, emodint és zsírsavakat tartalmazó éteres kivonatról az étert ledesztilláljuk. A szárazmaradékot 10%-os nátrium-hidroxid-oldattal kisebb (25 ml-es) lombikba öblítjük, az éter utolsó nyomait vízfürdőn elűzzük, és a lúgos oldatot másnapig állni hagyjuk. A lúgos oldatból a zsírsavakat 3—5 ml telített bárium-hidroxid-oldattal leválasztjuk. Két órai állás után a lúgos csapadékos elegyet papírszűrőn kis üvegcsészébe szűrjük, és 1%-os nátrium-hidroxid-oldattal addig öblítjük, míg a lecsepegő szűredék már színtelen. A lúgos oldatot vízfürdőn kb. 5 ml térfogatra bepárologtatjuk. Az oldatot rázótölcsérbe öntjük, összesen mintegy 10 ml 1%-os nátrium-hidroxid-oldattal átöblítjük. Ezután az előzőkben már leírtak szerint (387. old.) a megsavanyított oldatból a fenolftaleint éterrel kirázzuk. Jelen esetben azonban az éteres kivonatról az étert csak mintegy 10 ml térfogatig desztilláljuk le, majd további tisztítás céljából az éteres oldatot rázótölcsérbe öblítjük, és 10%-os nátrium-hidroxid-oldattal meglúgosítjuk. A fenolftaleint 5—5 ml 0,1%-os nátrium-hidroxid-oldattal kirázzuk az éterből, s az összegyűjtött lúgos oldatrészleteket ismét 5 ml-re bepárologtatjuk. Ezt a lúgos oldatot összesen 5 ml 0,1%-os nátrium-hidroxid-oldattal újra rázótölcsérbe öblítjük, majd a már ismert módon a megsavanyított oldatból a fenolftaleint éterrel másodszor is kirázzuk. Az így kapott éteres fenolftaleinoldat már további tisztításra nem szorul. A fenolftalein mennyiségét súly szerinti vagy fotometriás meghatározással mérhetjük meg.

## IRODALOM

1. Schulek E.: Gyógyszerészi chemiai vizsgáló módszerek, „A Magyar Gyógyszerkönyv IV. kiadásának ismertetése". Magy. Gyógysz. Tud. Társ. kiadása, Budapest 1934, 85—115. old. — 2. Rózsa P.: A IV. magyar gyógyszerkönyvben hivatalos tabletták hatóanyagtartalmának ellenőrzése. Magy. Gyógysz. Tud. Társ. Ért. (Acta Pharm. Hung.) **21**, 196 (1947). — 3. Rózsa P.: A phenolphthalein izolálása emodint tartalmazó gyógyszeres keverékekből. Magy. Gyógysz. Tud. Társ. Ért. (Acta Pharm. Hung.) **21**, 50 (1947).

# TÁRGYMUTATÓ

*(Megjegyzés:* A zárójelben feltüntetett oldalakon csak tájékoztató jellegű utalások találhatók az idézett készítményekre.)


acetanilid meghatározása brómozással 353
acetil-szalicilsav megh. brómozással 350
acifeno-kinolin megh. szalicilsav mellett 322
akonitin 235
akrolein megh. brómozással 347
alanin 197
aldehidek megh. 282
— — cianid-addícióval 284
— — diszulfit-addícióval 287
— — diszulfit-cianid-addícióval 289
— — oxidációval 283
— — oxim kondenzációval 306
— telítetlen, megh. brómozással 347
aldonsavak oxidációja (Malaprade) 291, 329, 332
„aliquot eljárás" (alkaloidok megh.) 228
alkaloidbázisok felszabadítása 227
— — — fásodott szövetekből 233
— — extrakciója 228
— — megh. súly szerint 234
— — — sav-bázis-méréssel 234
— — — titrálási kitevők 235
— — — vízmentes közegben 236
alkaloidok 222
alkáli megh. 131
— —, lángfotometriás 133
— — üvegben 49
alkalimetriás megh. jégecetes közegben 133
— — vizes közegben 132
— — — — borátként 132
alkáliömlesztéses feltárás 70
alkaloidok
— bomlékonysága 225
— illékonysága vízgőzzel 226
— izolálása 226
— megh. extrakciós módszerrel 224
— — ismételt kirázással 229
— — „rövidített" módszerrel 236
— — savkomponens alapján 236
—, mesterségesek 222
— oldékonysága 226
alkil-amino-alkoholok megh. 199
alkil-aminok megh. 198
alkoholok megh. 272
alumínium-hidroxid-gél megh. oltóanyagokban 114
— megh. $Al_2O_3$-ként 113
— — cink és réz mellett 110
— — kelatometriásan 114
— — mikro, oxinátként brómozással 114
— -monosztearát megh. 115
amidazofén 257
— elválasztása 262
amidazofén megh. cerimetr. 263
— — permanganometr. 260
— -szulfanil-amid 262
amil-nitrit (266)
p-amino-benzoesav-észterek megh. 202
— — — — bomlástermékek mellett 206
— -benzol-szulfonamidok megh. argentometr. 221
— -benzol-szulfonamidok megh. brómozással 355
— -benzol-szulfonamidok megh. diazotálással 206
— -benzol-szulfonamidok megh. savas hidr. 211
amino-fenolok megh. brómozással (354), 361
— -hidroxi-karbonsavak megh. 305
— -karbonsavak megh. brómozással 353
— — — dekarboxilozással 328
aminok, alifás, megh. 198
—, aromás, megh. 199, 209
aminosavak nitrogéntartalma 195
— megh. dekarboxilozással 332
— — papírkromatográfiásan 195
— — perjodáttal 305
p-amino-szalicilsav megh. brómozással 355
— — — dekarboxilozással 328
ammónia, cianid, nitrit és nitrát megh. egymás mellett 270
ampullák gázterének vizsgálata 52
— vizsgálata 44
ampullaüvegből kioldódó cink megh. 45
— — szilícium megh. 47
ampullaüvegek alkálitartalmának megh. 49

ampullaüvegek bórtartalmának megh. 50
— fémleadó képessége 46
— összetételének megh. 49
analitikai módszerek helyes megválasztása 59
anhidro-metilén-citromsavas hexametilén-tetramin 287
anilinszármazékok megh. brómozással 353
— — — diazotálással 199
antimon-pentaszulfid megh. alkaloidok mellett 141
antimon-pentaszulfid megh. arzén mellett 142
antimon-pentaszulfid megh. szalicilát mellett 142
antimontartalmú gyógyszerek vizsgálata 140
anyarozs-alkaloidák megh. fotometriásan 253
aranytartalmú gyógyszerek vizsgálata 96
arekolin 226, 235
aromás aminok, primer 199
— — megh. diazotálással 200
— — — dimetil-amino-benzaldehiddel 209
— nitrovegyületek meghatározása diazotálással 208
arzén deszttillációs elválasztása antimóntól 142
arzén megh. bromatometr. 137
— — kalcium mellett 138
— — ólom mellett 138
— — szerves vegyületekben 138
— — vas mellett 138, 139
arzénnel szennyezett vizek vizsgálata 139
arzenobenzolok minősítése 138
arzéntartalmú gyógyszerek vizsgálata 136
Astmamid tabl. (pirazolon tart. 258, 262)
aszkorbinsav megh. 376
— — brómozással 377
— —, fotometr. 379
— — kinin és acetil-szalicilsav mellett 378
— — vas(II) mellett 378
— — vas(III)-mal 378
átlagminta 31
atropin 225, 235
— megh. extr. belladonnae-ban 241
— — papaverin mellett 240
axeroftil-acetát 367
axeroftol 367
azofén 257
— megh. brómozással 259
— — jódozással 259
— — pikrátként 258

Barbamid (barbitál 215, pirazolon 258)
barbitálok, l. barbitursavak
barbitursavak 215
— izolálása 215
barbitursavak megh. argentometr. 217, 218
— — acidimetr. 217
— — vizeletben 216
Belletoval (barbitál 215)
Belloid (barbitál 215)
benzaldehid megh. oxim-kondenzációval 307
benzoesav 350
bizmut megh. 84
— — $Bi_2O_3$-ként 87
— — $BiPO_4$-ként 88
— — cink mellett 92
— — higany mellett 91
— — higany, ólom és cink mellett 92
— — kalcium és magnézium mellett 129
— — kalcium, magnézium, alumínium mellett 130
bizmut megh. kelatometr. 88
— — kenőcsökben 90, 86
— — kétfázisos titrálással 90
— — olajos injekciókban 90
— — ólom mellett 92
— -szalicilát szuszpenzió 86
— -vegyületek izolálása 85
— — roncsolása 86
Boie-féle titrálás (teofillin) 219
borkősav megh. citromsav mellett 293
borok alkaloidtartalmának megh. 230
bórsav elválasztása desztillálással 145
— megh. 144
— — ásványvizekben 179
— — globulusokban 147
— — hintőporokban 147
— — kenőcsökben 146
bórtartalom üvegekben 50
Bougault-féle azofén megh. 259
bróm-aceto-karbamid (Br, 173)
brómaddíciós reakciók 345
bromid és jodid desztillációs elválasztása 167, 168
— megh. argentometr. 162
— — ásványvizekben 181
— — jódban 169
— — jodid és klorid mellett 165, 168
— — jodid mellett 166
— —, szelektív, permanganometr. 162
bróm-monoklorid 342
— — mérőoldat 343
brómos oxidációk 357
brómozásos megh. 341
— — alapreakciók 342
— — indikátorok 344
— reakciótermékek mérése 359
brómszubsztitúciós reakciók 348
bróm-valero-karbamid (Br, 173)
brucin 235
Budde-eljárás (barbitursavak) 217
butil-klorál-hidrát (Cl, 175)

cellobióz megh. 303
centrifugálható választóedény (7. ábra) 80
ciano-kobolamin kobalttart. 116
cinchonidin 235
cinchonin 235
cink megh. 107
— — alumínium és réz mellett 110
— — alumínium mellett 110
— —, ampullaüvegből kioldódott 45
— — hintőporokban 109
— — inzulin-protaminátban 111
— — kelatometr. 108
— — kenőcsökben 108
— — mikro, ditizonnal 111
— — — jodometr. 112
— — ólom mellett 109
— — ZnO-ként 107
Coderit (alkaloid 237)
collemplastra lásd kaucsuktapaszok
collemplastrum hydrargyri 82
Collyrium boricum (bórsav 144)
cukordikarbonsavak oxidációja (Malaprade) 291
csomagolási egység (mintavétel) 30

Debourdeaux-módszer, morfin megh. (243)
dekarboxilozás ninhidrinnel 328
— oxidatív 328
— perjódsavval 329
— spontán 328
Demalgon (pirazolon 258)
Deriphyllin (teofillin 219)
Dermaforine (Bi 84)
Dermasept 74
desztilláló készülék (2. ábra) 50
— — etanol megh.-hoz (20. ábra) 273
— — mikro, Schulek-féle (9. ábra) 152
— —, Schulek—Vastagh-féle (8. ábra) 143
— — szén-dioxid megh. (13. ábra) 185
Detergens sulfuratum (S, 148)
diacetil-morfin 235
diallil-barbitursav megh. argentometr. 218
— — — brómozással 346
Diaphyllin (teofillin) 219
diazotálás, kvantitatív 204
diazotálásos megh. 199
— — előzetes hidrolízis után 208
— — — redukció után 208
Dicaptol (-SH) (148), 153
dietil-barbitursav megh. argentometr. 218
— — — vizeletben 216
— -szulfát észtertartalma 339
— — szabadsavtartalma 339
diklór-allilén 175
dimetil-szulfát észtertartalma 339
— — szabadsavtartalma 339
dimerkapto-propanol (-SH) (148), 153
diszacharidok meghatározása 298
Dorlotyn (barbitál 215)
drazsék ált. vizsg. 39
drogok mintavétele 32
Dumas-féle nitrogénmeghatározás 189

efedrin megh. kodein mellett 240
— — szalicilát mellett 240
ellenminta 31
előkészítő eljárások, roncsolások, feltárások 64
emetin (K bázis) 234, 235
emodinok 387
emplastrumok, lásd tapaszok
epesavak megh. 327
Epherit (alkaloid) 237
észteralkaloidok hidrolízise 225
észtervegyületek megh. 337
etanol-amin megh. 303
— megh. dikromátos desztillációval 279
— — dikromáttal 276
— —, mikro 276
— — sűrűségméréssel 272
— — — illóolajok mellett 275
— — — „sósborszeszben" 275
etil-acetát megh. 276
etilalkohol megh. dikromátos desztillációval 279
etilalkohol megh. dikromáttal 276
— —, mikro 276
— — sósborszeszben 275
— — sűrűségméréssel 272
— — — illóolajok mellett 275
etilén-diamin 303
etil-klorid (Cl,) 173
etil-morfin 235
Etoval (barbitál, 215)
p-etoxi-krizoidin 344
Euphyllin (teofillin, 219)
Extractum belladonnae (alkaloidtartalom) 241
Extractum opii, morfintart. 246
extraháló készülék illóolajokhoz (23. ábra) 313
— —, Lőrincz-féle 233
— —, Schulek-féle (16. ábra) 231
— —, Soxhlet (17. ábra) 233
ezüst megh. 93
— -kolloidok mikromegh. 94

fahéjaldehid megh. brómozással 347
„farmakológiai tisztaság" 26
feltárások szerves anyagokhoz 70
fenacetin megh. azofén, amidazofén, barbitál, koffein mellett 363
fenacetin megh. brómozással 362
fenetidin megh. brómozással 362
fenil-alanin 197
fenil-cinchoninsav elválasztása szalicilsavtól 322

fenilén-diamin megh. brómozással 361
fenil-hidrazin megh. brómozással 358
fenolftalein megh. 387
fenolkarbonsavak megh. brómozással 349
fenol megh. brómozással 348, 359
Ferroplex tabl. aszkorbinsav tart. 378
Ferrum pulveratum (Fe, 122)
— reductum (Fe, 122)
fluor megh. ásványvizekben 179
— — kelatometr. 161
— — PbClF-ként 160
— — tóriummal 161
folsav megh. diazotálással 208
folyadékok mintavétele 32, 34
„fordított" roncsolás 68
formaldehid-diszulfit megh. 153
— -szulfoxilát megh. 154
fruktóz megh. 297
fumársav 223
— meghatározása 345

gáztér vizsg. ampullákban 52
Germicid (pirazolon 218)
glicerinaldehid-formilészter 296
— megh. 295
glicerin megh. aldehidként 291
glicin 197
globulusok ált. vizsg. 40
— mintavétele 33
glutársav-imid megh. argentometr. 218
glükóz meghatározása 295
Glycerinum boraxatum (bórsav 144)
Gutta aethylmorphini (alkaloid 238)
— codeini (alkaloid 238)
— expectorans composita (alkaloid 238)
— ferrarseni (Fe 122, As 138)
— stomachica (alkaloid 238)

gyógyszerek csoportosítása 25
gyógyszerkönyvek 26
gyógyszerkülönlegességek mintavétele 32
gyógyszervizsgálat és minősítés 26
gyógyvizek vizsg. bórsavtart. 179
— — brómtart. 181
— — fluortart. 180
— — jódtart. 181
— — kalciumtart. 178
— — kéntart. 182
— — magnéziumtart. 178
— — szén-dioxid-tart. 184

halogének megh. 158
o-hangyasav-etilészter 340
hangyasav megh. brómozással 359
— — dekarboxilozással 332
„helfenbergi módszer" (morfin megh.) 243
heterociklikus vegyületek brómozása 259, 357
hexacitramin megh. 287
hexametilén-tetramin megh. 285
— — — szalicilát mellett 287
hexobarbitursav megh. argentometr. 218
— — brómozással 346
hidraminos bomlás 226
hidrazinszármazékok megh. brómozással 358
hidrokinon megh. brómozással (349), 361
hidroklór-tiazid (S-tart. 156)
higany-klorid megh. 77
— megh. 74
— — bizmut mellett 79, 91
— — kelatometr. 77
— — rodaniddal 76
— -oxi-cianid megh. 75
— -oxid megh. 77
— -vegyületek izolálása 79
— — roncsolása (66), 81
higrin 226
hioszciamin 235
hipofoszfit megh. bromatometr. 358
hipoklorit megh. 171
— — hipobromit mellett 172
hisztidin 197
homatropin 235
— és papaverin elválasztása 240
hüvelygolyók ált. vizsg. 40
— bórsavtart. 147
— higanytart. 81
— mintavétele 33
Hypanodin (pirazolon 258)
Hypnoval (barbitál 215)

illékony anyagok roncsolása 66
illóolajok megh. drogokban 311
— — kenőcsökben 316
infúziós palackokból kioldódott szilícium megh. 47
injekciók ált. vizsg. 34
— gyors ellenőrzése 54
ioncserélő (karboxi-cellulóz) nehézfém-nyomokhoz 104
izo-nikotinsav-hidrazid megh. brómozással 358

jodid megh. argentometr. 162
— — ásványvizekben 181
— — bromidokban 164
— —, mikro (Winkler) 163
— — (szelektív) 163
jód megh. 170
— — kenőcsökben 171
jód-klór-oxi-kinolin (jódtart. 159) 175
jód-monoklorid mérőoldat 344
jodoform 173
jodoformos géz 173
Jodpapaverintheosan (teobromin 219)
jódszám-megh. 346
Jodtheosan (teobromin 219)
jódtinktura vizsgálata 170

johimbim 235

kalcium megh. 127
— — bizmut és alumínium mellett 130
— — bizmut mellett 129
— — gyógyvizekben 178
— — hipohalogenitekben 129
— — lángfotometriásan 133
— — magnézium mellett 128
kálium megh. 131
— — alkalimetr. 132
— — borátként 133
— — jégecetes közegben 133
— — lángfotometr. 133
— — tetrafenil-boráttal 133
kámfor megh. (oximként) 308
karbamid megh. gazometr. 212
karbonilok megh. 282
karbonsavak megh., alifás 318
— —, aromás 320
— — dekarboxilozással 327
karboxi-cellulóz ioncserélők 104
karboxilcsoport megh. 317
Karil (koffein 219)
kaucsuktapaszok ált. vizsg. 41
— — higanytart. 82
— — szalicilsavtart. 326
kefaelin 235
Kefalgin (koffein 219)
kénes kenőcsök megh. 152
kén-hidrogén megh. 182
kén megh. 152
— — ásványvizekben 182
— megh. (összes) 156
kenőcsök ált. vizsg. 41
— mintavétele 32, 34
kenőcsös tubusok vizsg. 55
kénsavas hidrolízis (sav-amidok) 210
kénsav-hidrogén-peroxidos roncsolás 67
kénsavlefúvó (5. ábra) 69
kénvegyületek megh. 148
— roncsolása robbantással 72, 156
— — Schöniger-féle égetéssel 156
készülék, ampullák légtérvizsg. (3. ábra) 53
— etanol desztilláláshoz (20. ábra) 273
— — mikromegh. (21. ábra) 277
— kvatitatív vízgőzdesztilláláshoz (22. ábra) 281
— zárt rendszerű roncsoláshoz (4. ábra) 66
ketonok megh. (oximként) 308
kinasav 223
kinin (K bázis 234) 235
— megh. acidimetr. 254
— — bromatometr. 255
— — kinakéregben 233
— uretán inj. uretántart. 212
Kjeldahl-féle nitrogén megh. 190, 193
— — — —, félmikro 193
— — — —, mikro 194
klór-acetanilid (Cl) 176
klorálhidrát — 173
kloramfenikol — 173
klór-butanol — 175
klórfenan — 173
klorid megh. (argentometr.) 162
klorit — 171
kloroform foszgéntart. 336
— klórtart. 173
— szabadsavtart. 336
kobalt megh. $B_{12}$-vitamin gyártási alapanyagaiban 116
— — mikro, katalízissel 120
kodein (K bázis) 234
— és antimon-pentaszulfid megh. 239
— és efedrin — 240
— és prokain — 241
— és szalicilát — 238
koffein 220, 235
kokain 225 (K bázis 234)
kólsavas-Na 327
koniin 226
kotarnin 235
kovasav eltávolítása 69
krotonaldehid megh. brómozással 347

laktonszakadás, alkalodiok 225
laktóz megh. 302, 303
„ledesztillálható" kén meghatározása 155
lidokain megh. diazotálással 208
Linimentum ammoniatum, zsírsavtartalom 322
— saponatum camphoratum, kámfortart. 308
lizergsav megh. fotometr. 253
lombik illóolaj megh. (24. ábra) 314
— kénes vizek mintavételéhez (12. ábra) 183
lombikok mikrotitrálásokhoz (10. ábra) 169
lúgos ömlesztés 70

Malaprade-reakció 289
maltóz megh. 303
mandulasav dekarboxilozása 332
mangán megh. fotometr. 125
mannit megh. Malaprade-reakcióval 291
Mapharsen (As-tart. 137)
maximális futtathatóság 197
Medobis (Bi-tart. 84)
mekonsav 223
melibióz megh. 298
Melubrin 257
— megh. aldehid-diszulfid-csoport alapján 263
menakinon megh. 380
— — cerimetr. 380
— — polarogr. 382
mentol megh. 317
Mercamphamidum 74

metionin 197
mineralizálások 64
mintavétel 29
— alapelvek 29
— gyógyszeripari és nagykereskedelmi 31
— gyógyszertári 32
mintavevő pipetta, vizek $CO_2$-tart. megh. (14. ábra) 186
mixturák ált. vizsg. 36
Mixtura pectoralis (alkaloid 238)
monobróm-azofén 259
monojód-azofén 259
morfin (K bázis 234) 235
— megh. mák csíranövényben 252
— — mákgubóban 250
— — máklekvárban 251
— — ópiumban 246
— — polarogr. 246, 251
— — szalicilát mellett 245, 246
— — társalkaloidok mellett 244
— — vízmentes titrálással 245
— típusú alkaloidok megh. 242
Mucilago ad catheterem (Hg) 74
mustárolaj (149), 153
„műalkaloidok" 222

α-naftoflavon 344
naftol megh. bromatometr. 351
— -szulfonsavak megh. bromatometr. 351
nagyfrekvenciás titrálás injekciókhoz 54
narkotin 235
nátrium megh. 131
— — alkalimetr. 132
— — jégecetes perklórsavval 133
— — lángfotometr. 133
nedves feltárások 65
nehézfém-szennyezők vizsg. 55, 104
Neocarbolax (S-tart. 148)
Neosalvarsan 138, 139
niketamid (sav-amid) 211
nikotin 226 (K bázis 234), 235
nikotin-amid (sav-amid) 211
ninhidrin 328
nitrit megh. jodometr. 265
nitrocsoport megh. (nitrogéntart.) 268
nitroészterek hidrolízistermékei 269
— megh. 266
nitro-fenil-dietil-foszfát megh. diazotálással 208
nitrogén megh. Dumas 189
— — Kjeldahl 190, 193
— — Kjeldahl, félmikro 193
— —, — mikro 194
nitroglicerin bomlottsága 267
— hidrolízise 267, 269
— megh. nitrogéntart. 268
Nodicid (Bi-tart. 84)
norkain 199, oldékonyság 203
novamid-azofén 257
— megh. (oxi-metán-szulfonsav-csoport) 263
— — permanganometr. 260
Novocain 199, 241
Novurit (Hg-tart. 74, teofillin 219)

Oculentum album (Hg-tart. 74)
— borozinci (bórsavtart. 144)
— flavum (Hg-tart. 74)
Oculogutta argenti nitrici (Ag-tart. 93)
— — proteinici (Ag-tart. 93)
— chloramphenicoli (bórsavtart. 144)
— sulfacetamidi (Hg-tart. 74)
— viscosa (Hg-tart. 74)
— zinci c. ephedrino (Zn-tart. 107)
— — (Hg-tart. 74, Zn-tart. 107)
oldatok általános vizsg. 36
— mintavétele 34
ólom megh. cink mellett 109
— — kelatometr. 103
— — mikro, ditizonnal 103
— — $PbSO_4$-ként 102
ólomvegyületek 101
ólom vizsg. kenőcsös tubusban 55
Opium concentratum morfintart. 248
ópium morfintart. 246
ópiumtinktúra morfintart. 247
osztott és osztatlan porok ált. vizsg. 37
— — — — mintavétele 33
Oticur (pirazolon 258)
Otogutta borica (bórsavtart. 144)
p-oxi-benzoesav-alkilészter 350, 359
— — megh. brómozással 350, 359
oxidatív dekarboxilozás 328
oxigén (levegő) hatása injekciókra 51
— megh. ampullák gázterében 52
o-oxi-kinolin elválasztása desztillációval 352
— — — extrakcióval 352
— — megh. brómozással 351
oxi-metán-szulfin-csoport megh. 154
— -szulfon-csoport — 153

Pantocain (199)
papaverin (K bázis 234)
— és antropin 240
— és homatropin 240
paraffin megh. emulziókban 386
Pasta jecoris (Zn 107)
Pasta Lassari (Zn 107)
penta-eritrit-tetranitrát (267), 271
Phenomerborum 74
piknométer etanol sűrűségméréséhez (20. ábra) 273
pilokarpin 225, 235
Pilula arsenicosa (As 136)
— brombarbitali (barbital 215)
— ferri reducti (Fe 122)
— nicophyllini (teofillin 219)
— roborans (Cu 99, Fe 122, alkaloid 238)

pilulák ált. vizsg. 39
— mintavétele 33
pirazolonszármazékok vizsg. 257
piridoxál 373
piridoxamin 373
piridoxin megh. 373
pirokatechinibolya 344
pirokatechin megh. brómozással (349), 361
Plumbum acet. bas. sol. (Pb) 102, 103
polialkoholok Malaprade-reakciója 290
— megh. 291
poliszacharidok megh. 298
poliszulfidok megh. 149
polivitamin-készítmények vizsg. 381
pornemű anyagok mintavétele 31, 33
prokain 199, 241
— oldékonysága 203
Pulvis ad irrigationem (Cu) 98, (Zn) 107, 110
— alcalinus c. belladonna (alkaloid) 238
— aluminii antacidus (Al 113)
— analgeticus (barbitál 215, koffein 219, pirazolon 258, 262)
— antacidus c. belladonna (alkaloid 238)
— antidoloricus (koffein 219, alkaloid 237)
— antineuralgicus (koffein 219, pirazolon 258, 262)
— antispasticus (alkaloid 238)
— asthmalyticus (barbitál 215, pirazolon 258, 262)
— atropini comp. (alkaloid 238)
— barbamidi compositus (barbitál 215, alkaloid 237)
— boropermanganicus (bórsav 144)
— chinacisalis c. vitamino, C aszkorbinsavtart. 378
— cholagogus (alkaloid 238)
— codacetini (alkaloid 237)
— codeini c. stibio (Sb) 141 (kodein) 239
— coffacyli c. codeino (alkaloid 237)
— combinatus (koffein 219, pirazolon 259, 262)
— Doveri c. bismutho (Bi 84)
— expectorans (alkaloid 237)
— neutracidus (Bi 84)
— nitrotheobarbitali (theobromin 219, nitrit 265)
— obstipans (Bi 84)
— opii 246
— opii et ipecacuanhae morfintart. 248
— purgativus c. belladonna (S-tart.) (148), 152
— sedans (barbitál 215)
— sennae comp. (S-tart.) (148), 152
— somniferens (barbitál 215)
pulvis spasmalgeticus (barbitál 215, alkaloid 238)
— zinci aluminati (Zn) 107, (Al) 110, 113
purinok 213
purinok megh. 219
— elválasztása 220

raffinóz megh. aldehidként 299
részletminta 31
réz megh. 98
— — mikro 99
rezorcin megh. brómozással 348, 359
robbanó bomba 72
Romijn-féle aldehid megh. 283
roncsolási eljárások 64
roncsolás tömény savakkal 67
— — — „fordított" 68
— — — illékony vegyületeknél 66
rongalit megh. 154

Salvador tabl. (pirazolon 258, 262)
sav-amidok, primer 210
— —, szekunder 213
— — szelektív hidrolízise 211
savas kivonás, alkaloidok 226
savbrómszám megh. 346
sav-kloridok megh. 334, 336
savszám (kaucsuktapaszok) 43
Schöniger-féle égetés 72, 156
Secale cornutum (lizergsav fotometriás mérés) 253
Sevenal (barbital 215)
-SH-csoport megh. 153
Sirupus ferri chlorati oxidulati (Fe) 122
Solganal B (Au) 96
Solutio ad intertriginem (bórsav 144)
— amidazopheni pro infante (pirazolon 258, 262)
— arsenicalis (As) 136
— brombarbitali (barbital 215)
— calcii sulfurati (S-tart.) (148), 150, 151
— Castellani (bórsav 144)
— emetica (Cu) 98
— jodi spirituosa ($I_2$, $I^-$) 170
— kalii jodati comp. (barbitál 215)
— sulfurata pro balneo (S-tart.) (148), 150, 151
— theobromojodati (teobromin 219)
— zinci chlorati (Zn) 107
sorozat (mintavétel) 30
Sparsorium ichthyoli (Bi) 84
— infantum (Bi) 84
— sulfaboricum (bórsav 144)
Spiritus jodosalicylatus ($I_2$) 170
— saponatus (zsisavtart.) 321
stabilitási vizsgálatok 44—54
stabilizáló (szulfit) megh. injekciókban 52
Stibium-pentaszulfid megh. kodein mellett 141
— — — szalicilát mellett 142

Suppositorium ad nodum (Bi) 84
— amidazopheni (pirazolon 258, 262)
— analgeticum (pirazolon 258, 262, barbitál 215)
— haemorrhoidale (Bi) 84
— theophyllini comp (teofillin 219)
Suspensio antiseborrhoica (Hg) 74
— bismuthi subsalicylici (Bi) 84
— siccans (bórsav 144)
— zinci aquosa (Zn) 107

szacharimid (sav-amid) 211
szacharin (sav-amid) 211
szacharóz megh. 299
szalicilaldehid 308
szalicilsav megh. brómozással 350, 359
— — fenil-cinhoninsav mellett 322
— — kaucsuktapaszban fotometr. 326
— -metilészter 350
szappanszeszek zsírsavtartalma 321
szárazanyagtartalom megh. szirupokban 36
száraz feltárások 70
szárítószelence (1. ábra) 37
szedőlombik illékony anyagok desztillálásához (11. ábra) 169
szelén katalizátor Kjeldahl-megh.-hoz 191
szemikarbazid megh. bromatometr. 358
szén-dioxid megh. gyógyvizekben 184
szén-hidrátok megh. 295
szerin megh. 305
szerves antimonvegyületek (141), 142
— anyagok feltárása 70
— — roncsolása 64
— arzénvegyületek (136), 138
— fluorvegyületek (158), 160
— halogénvegyületek 173
— kénvegyületek 156
— nitrogénvegyületek megh. 189
— savak megh. 317
szilícium megh., infúziós, palackokból kioldódott 47
— — mikro 48
sziliko-molibdénsav reakció 47
szódás elhamvasztás 71
szolúciók ált. vizsg. 36
szorbit megh. aldehidként 291
szövetvizsgálat (kaucsuktapaszok) 42
szpartein 226
sztrichnin (K bázis 234), 235
szulfadimidin (214)
szulfaguanidin (savas hidrolízise) 211
szulfametil-tiazol (S-tart.) 156, (214)
szulfa-metoxi-piradizin (214)
szulfanilsav-amidok argentometr. mérése 221
— — brómozása 355
— — diazotálása 206
— — savas hidrolízise 211
p-szulfanilsav brómozása 355
szulfid, poliszulfid és tioszulfát megh. 151
szulfit megh. injekciókban 52
szulfonsavak megh. 332

tabletták ált. vizsg. 38
— átlagsúlya 38
tapaszok ált. vizsg. 41
tapaszréteg ált. vizsg. 42
teakeverékek ált. vizsg. 43
teobromin elválasztása 220
— megh. 219
teofillin elválasztás 220
— -etilén-diamin (teofillin) 219, (etilen--diamin 304)
— megh. 219
— -nátrium-acetát 220
tetrakain (199) (oldékonyság 203)
— megh. diazotálással 208
tiamin megh. fluorometr. 372
— — 371, (S-tart.) 156
tiomerzal (Hg) 74
Tinctura opii (morfin) 247
tokoferil-acetát megh. 368
tokoferol megh. 368
totális kivonás 228
trehalóz megh. 299
treonin megh. 305
Troparin (alkaloid 238)
tropin 225
tropinészter-alkaloidok 227, 225
Tutocain (199)

unguenta lásd kenőcsök is
Unguentum ad pruritum (Zn) 107
— aluminii acetici tart. (Al) 113
— borosalicylatum (bórsav) 144
— contra doloren (Al) 113
— — rhagedes mamillae (bórsav 144)
— hydrargyri amidochlorati (Hg) 74
— — sulfurati (Hg) 74
— jodatum ad pernionem (Pb) 102
— lidocaini ad rhagedes (Bi) 84
— Mikulitz (Ag) 93
— sulfuratum flavum (S-tart.) (148), 152
— — fuscum (S-tart.) (148), 152
— — salicylatum (S-tart.) (148), 152
— zinci aluminati (Zn) 107, (Al) 113
ureidek 213
uretán megh. sav-amidként 212

van Slyke-reakció 328
Vaselinum acidi borici (bórsav) 146
vas megh. dipiridillel fotometr. 123
vas(II)-oxalát vastart. 122
vas(II)-vegyületek megh. cerimetr. 122
— — — permanganometr. 122
vas(III)-vegyületek megh. kelatometr. 123
végbélkúpok ált. vizsg. 40
— mintavétele 33

verátrumsav 223
Vieböck—Fucks-féle barbitursav megh. 217
vinilcsoport megh. 346, 254
vitamin-A megh. 367
vitamin-$B_1$ megh. (S-tart.) 156, 371
— — fluorometr. 372
vitamin-$B_6$ — 373
— — brómozással 375
— — fotometr. 374
vitamin-$B_{12}$-ben kobalt megh. 116
vitamin-C megh. 376
— — brómozással 377
— — fotometr. 379
— — kinin mellett 378
— — vas(II) mellett 378
vitamin-C megh. vas(III)-mal 378
vitamin-E megh. 368
vitamin-K megh. 380
— — cerimetr. 380
— — polarogr. 382
vizes kivonás (alkaloidok) 226
vízmintavevő lombik (12. ábra) 183
— pipetta szén-dioxid megh.-hoz (14. ábra) 186
Winkler-féle bromid megh. 162
— jodid — 163
— jodid megh., mikro 163

zsírsavak megh. extrakcióval 321
— jódszám-megh. 346
— sav-brómszám megh. 346

AZ AKADÉMIAI KIADÓ
GONDOZÁSÁBAN JELENT
MEG

Proszt János—Győrbíró Károly—
Cieleszky Vilmos

POLAROGRAFIA

528 oldal — Kötve 100,— Ft

*

Lakatos Béla—Náray-Szabó István—
Szarvas Pál

SZERKEZETI SZERVETLEN
KÉMIA

I. köt. KRISTÁLYKÉMIA
Irta: Náray-Szabó István

514 oldal — Kötve 105,— Ft

*

K. B. Jacimirszkij

A KÉMIAI ANALIZIS KINETIKUS
MÓDSZEREI

198 oldal — Kötve 33,— Ft

AKADÉMIAI KIADÓ, BUDAPEST

Ára: 75,— Ft

