

O određivanju tališta organskih farmaceutsko-kemijskih preparata

Vukčević-Kovačević, Vera

Source / Izvornik: **Farmaceutski glasnik, 1948, 4, 105 - 109**

Journal article, Published version

Rad u časopisu, Objavljena verzija rada (izdavačev PDF)

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:163:365249>

Rights / Prava: [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-05-16**



Repository / Repozitorij:

[Repository of Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb](#)



Literatura

1. P. Stern: Liječn. vjesn. 1946, br. 9, 10. — 2. Cerkovnikov-Stern: Arhiv za kemiju 1946, str. 12. — 3. Cerkovnikov, Škarica, Stern: Arhiv za kemiju, str. 37. — 4. Cerkovnikov, Stern, Marijan: Arhiv za kemiju, str. 87. — 5. Zeller: Helv. chim. Acta 21, 880, 1938 i 21, 1645, 1938. — 6. Fournieu: Étude chimique et physiologique des N-Arylal-coylenediamines (1942, Paris) Masson et Cie. — 7. Halpern: Compt. rend. Soc. Biol. 139, 625 (1945) i 140, 365 (1946). — 8. Handowsky: Münch. med. Wschr. 1934, 327. — 9. Konzet: Arch. f. exp. Path. u. Pharmacol. 197, 27, 1941. — 10. Kallos i Pagel: Acta med. Scand. 91, 292, 1937. — 11. Handowsky i. c. i Rietschel: Klin. Wschr. 1935, 1749. — 12. Gugenheim: Biogene Amine 1940, str. 498. —

FARMAKOPEJA

V. Vukčević-Kovačević:

O određivanju tališta organskih farmaceutsko-kemijskih preparata

Za određivanje tališta organskih spojeva nema dosada jedinstvenih propisa odnosno internacionalnog normiranja. Stoga, vjerojatno zbog razlika u postupcima i razlika u praktičnoj definiciji, međusobno često variraju vrijednosti za temperature tališta navedene u literaturi kao i u farmakopejama.¹⁾

Iz tih razloga, a u svrhu rješavanja pitanja internacionalne standard-metode za farmakopeje, zaključeno je krajem prošle godine na zasjedanju Stručne komisije za izjednačenje farmakopeja Svjetske zdravstvene organizacije u Zenevi, da se izradi izvještaj o metodama, koje se upotrebljavaju za ta određivanja.²⁾

Obzirom pak na izradu nove državne farmakopeje, potrebno je da se i kod nas uz ostala pitanja razmotri i pitanje određivanja tališta organskih farmaceutsko-kemijskih preparata.

I.

Talište je temperatura, pri kojoj mogu kruta i tekuća faza neke supstancije jedna uz drugu postojati u ravnoteži, budući da pokazuju jednaku napetost para.³⁾

Teorijska definicija tališta mnogo je jednostavnija od praktične.⁴⁾ U praksi naime — pri određivanju tališta uobičajenim kapilarnim metodama — zapaža se ponajprije taljenje sloja supstancije, koji se nalazi uz stijenke kapilare, a nakon toga zamjećuje se taljenje stupea supstancije u kapilari. Razlog ovoj pojavi jest razmjerno slaba vodljivost topline zbijenog stupea supstancije u kapilari.⁴⁾ Ujedno nalazimo u praksi zapravo

¹⁾ Schudel, Eder i Büchi: Beiträge z. Bestimmung d. Schmelzpunktes, Pharm. Acta Helv. 23, 34 (1948).

²⁾ World Health Organisation, Interim commission, Expert committee on the unification of pharmacopoeias, 17. XI. 1947.

³⁾ Kommentar z. Ph. Helv. V. (1947).

⁴⁾ H. Meyer: Analyse u. Konstitutionsermittlung org. Verb. (1922).

vrlo rijetko posve čiste spojeve.^{1, 4, 5, 6)} Vrijednosti za tališta organskih preparata navedene u farmakopejama također se ne odnose na potpuno čiste spojeve, nego na produkte, kojima farmakopeje dozvoljavaju izvjesne limitirane količine različitih primjesa. Kod smjesa pak dviju tvari proces taljenja postaje zamršeniji u vezi s pojavom otapanja jedne supstancije u drugoj. Prve pojave taljenja jesu onda početak, a bistra talina svršetak tog otapanja.⁴⁾ Stoga je teorijski ispravno, da se kao točka tališta navede ona temperatura, pri kojoj prijedu u tekuće stanje i posljednji kruti dijelovi supstancije.⁶⁾

Interval temperature, u kojem kruta faza prelazi u tekuću, vrlo je različan.⁷⁾ Za čiste spojeve leži većinom unutar $0,5^{\circ}$,⁷⁾ $0,5^{\circ}$ — 1° ,⁵⁾ 1° ⁸⁾ ili do najviše 2° .⁴⁾ No oštro talište odnosno malen interval temperature taljenja nije uvijek i potvrda veće čistoće i obratno. Različni spojevi su naime obzirom na talište različite osjetljivosti prema primjesama, a utjecaj primjesa ovisi i o kemijskoj naravi tih primjesa. Napokon ima spojeva, koji ni u čistu stanju ne pokazuju oštro talište, jer se pri temperaturi tališta kemijski mijenjaju, a da se pri tom ne raspadaju (dezmotropija i dr.).⁹⁾

Pojave, koje prostim okom ili povećalom zapažamo u kapilari pri prijelazu iz krutog u tekuće stanje vrlo čistih supstancija, koje se pri temperaturi tališta ne raspadaju, dijeli Weygand na:

1. stupac supstancije u kapilari mijenja svoj oblik, smanjuje se i od-
vaja od stijenka kapilare, a da se još ne zapaža pretvorba u tekućinu;

2. uz stijenku kapilare stvaraju se kapljice, a stupac supstancije se
uruši;

3. taljenje: tekuća faza stvara meniskus, a u kapilari se uz tekuće
nalaze još i kruti dijelovi supstancije; potpun prijelaz u tekuće stanje za-
paža se pri nešto višoj temperaturi od temperature samog »taljenja«.

Obzirom na navedene pojave, koje se u praksi pri određivanju tališta
javljaju, različni autori često različno definiraju praktično talište.

Prema nekim autorima je talište ona temperatura, pri kojoj počima
stvaranje kapljica, t. j. pri kojoj se počima taliti sloj supstancije, koji se
nalazi uz stijenke kapilare, budući da je temperatura na stijenkama ka-
pilare uvijek nešto viša od temperature zbijenog stupea supstancije u ka-
pilari.^{3, 5)}

Mnogi organski kemičari označuju konvencionalno talište kao onu
temperaturu, pri kojoj meniskus nastane ponajčešće odjednom, a to stoga,
jer je stvaranje meniskusa pri taljenju supstancije u kapilari najkarak-
terističnija pojava i može se najlakše reproducirati.

Drugi opet smatraju da je talište ona temperatura, pri kojoj je, na-
kon stvaranja meniskusa, supstancija bistra i providna.^{4, 10)}

Prema naprijed navedenim definicijama može se kao konvencionalno
talište označiti izvjesna točka temperature. No u literaturi se često na-

⁵⁾ Th. Weyl: Die Methoden d. org. Chemie (1909).

⁷⁾ C. Weygand: Organisch-chem. Experimentierkunst (1938).

⁹⁾ O. Diels: Einführung i. d. org. Chemie (1942).

⁸⁾ H. Herzog i A. Hanner: Die chem. u. physikal. Prüfungsmethoden d. DAB VI. (1926).

⁹⁾ L. W. Winkler: Bestimmung d. Schmelzpunktes u. d. Siedep., Arch. d., Pharm. 226. 45, (1928).

¹⁰⁾ Gatterman-Wieland: Die Praxis d. org. Chemikers (1943).

laze vrijednosti tališta navedene kao interval temperature, unutar kojega se neka supstancija tali, odnosno interval temperature, koji obuhvaća početak i svršetak taljenja dotične supstancije.

Ovakva definicija tališta kao intervala temperature najbolje odgovara praksi obzirom na uobičajene aparate za određivanje tališta, kao i obzirom na čistoću supstancija i na različito vladanje spojeva pri taljenju,¹⁾ pa ju je u principu usvojila i Stručna komisija za izjednačenje farmakopeja.²⁾

Obzirom na razlike, koje u literaturi postoje za definicije tališta, nemaju ni farmakopeje¹¹⁾ jedne jedinstvene definicije. Neke farmakopeje označuju talište kao točku temperature (Ph. Jug., DAB VI., Ph. Hung. IV., Ph. Ned. V., Ph. Bs. I.), neke kao interval temperature (Ph. Ross. VIII., U. S. P. XIII., Ph. Helv. V.), a neke opet označuju talište ili kao točku ili kao interval temperature (BP VI., Cod. Gall. VI.); Ph. Ital. pak nema ni definicije ni propisa za to određivanje.

Ujedno, razmatrajući definicije za tališta navedene u različnim farmakopejama, može se ustanoviti, da u nekim farmakopejama ove definicije nisu dovoljno precizno izražene, te zbog toga često nisu ni sasvim jasne, pa ih možemo tumačiti na različne načine.

Ovdje su navedene definicije nekih farmakopeja za tališta, da bi se mogle bolje uočiti razlike među njima, kao i nedovoljna jasnoća nekih od tih definicija.:

Ph. Bs. I.: pod točkom tališta razumijeva se ona temperatura, pri kojoj supstancija postaje providna i prelazi u kapljice

Točka tališta je prema ovoj definiciji vjerojatno ona temperatura, pri kojoj se počima taliti sloj supstancije uz stijenke kapilare. No mogli bi je tumačiti i kao temperaturu, pri kojoj nastaje meniskus.

Ph. Ned. V.: . . . a) ustanovi se temperatura u času, kad se supstancija uz stijenke kapilare počima taliti

. . . b) . . . ustanovi se temperatura, pri kojoj je supstancija djelimice postala tekuća, i . . . temperatura, koja pri kraju taljenja ostane konstantna . . .

Prva se definicija odnosi na temperature tališta koja se određuju kapilarnom metodom, a druga na određivanje tališta direktnim uranjanjem termometra u supstanciju.

Ph. Hung. IV.: usque adeo augeamus, quoad sane ingrediente conflatura, (lammellis nempe tenerrimis, quibus ima liquatorii obducebantur jam liquefactis) in fundo liquatorii liquamen coaretati incipiat. Gradus, qui nunc in thermometro observatur, ipsius conflaturae dat temperiem.

Prema ovoj definiciji je točka tališta ona temperatura, pri kojoj se kristalna kora na stijenci donjeg dijela cjevčice za taljenje upravo počima taliti, a tekućina skupljati na dnu cjevčice.¹²⁾

¹¹⁾ B. P. VI. (1932). — Cod. Gall. VI. (1937). — DAB VI. (1926). — Ph. Bs. I. (1947). — Ph. Helv. V. (1933). — Ph. Hung. IV. (1934). — Ph. Ital. VI. (1940). — Ph. Jug. (1933). — Ph. Ned. V. (1926; 2, 1040). — Ph. Ros. VII. (1937). — Ph. Ross. VIII. (1946). — U. S. P. XII. (1942). — U. S. P. XIII. (1947).

¹²⁾ L. Szebellédy: Das neue ungarische Arzneibuch, Pharm. Monatsh. XV., 281 (1934).

Ph. Jug.: kad neprozirna supstancija postane najjednom prozirna i skuplja se u kapljice te na površini stvara meniskus, pročita se temperatura, to je tačka topljenja

Ovako definirana mogla bi se točka tališta dvojako tumačiti: kao temperatura potpunog prijelaza u tekuće stanje, ali i kao temperatura taljenja prema Weygandu.

DAB VI.: temperatura, pri kojoj neprovidna supstancija postane providna, te se slije u providne kapljice (»zusammenfliessen«), ima se smatrati točkom tališta

Meyer izričito navodi, da je prema definiciji u DAB V. (ista kao i u DAB VI.) točka tališta ona temperatura, pri kojoj dolazi do pojave taljenja (»zusammenfliessen«) stupca supstancije u tekućinu, koja sadržava još i krutih čestica. Schudel, Eder i Büchi¹⁾ pak smatraju da je prema definiciji u DAB VI. točka tališta ona temperatura, pri kojoj kruta faza potpuno prijeđe u tekuću (»Klarschmelzpunkt«).

Ph. Ross. VIII.: temperaturom taljenja naziva se temperatura, pri kojoj se cijela supstancija uzeta za ispitivanje pretvara u tekućinu Početkom taljenja naziva se temperatura, pri kojoj se u supstanciji uzetoj za ispitivanje pojavljuju prve kapljice tekućine Za supstancije, koje se tale uz raspadanje, uzima se kao temperatura taljenja ili temperatura raspadanja momenat mijenjanja stanja supstancije, potamnj enje, pjenjenje Za temperaturne intervale taljenja, navedene u pojedinim člancima farmakopeje, mora svršetak taljenja biti u granicama naznačenog intervala Za pojedine supstancije ne smije temperaturni interval od početka do svršetka taljenja biti veći od 2°.

USP XIII.: temperatura, pri kojoj se zamijeti da se stupac supstancije definitivno urušio uz stijenku kapilare na bilo kojem mjestu, definirana je kao početak taljenja temperatura, pri kojoj supstancija postane potpuno tekuća, definirana je kao svršetak taljenja za svrhe farmakopeje definiran je interval ili temperatura taljenja krutih supstancija kao one točke temperature, pri kojima ili unutar kojih se kruta supstancija stopi i potpuno rastali, ako se radi po propisu

Ph. Helv. V.: kao točka tališta vrijedi interval temperature od početka stvaranja kapljica do prijelaza supstancije u tekuće stanje (»zusammenfliessen«)

Ovoj definiciji moglo bi se prigovoriti, jer se točka tališta ne može definirati kao interval temperature već obzirom na to, što pojam intervala farmakopeja izričito tumači: na pr. za salicilnu kiselinu »T = 155—157°« znači da se stvaranje kapljica ne smije pojaviti ispod 155°, a prijelaz u tekuće stanje ne smije nastupiti iznad 157°.

BP VI.: zabilježi temperaturu, pri kojoj nastupa likvefakcija indicirana obično time, što supstancija postaje providna i stvara definitivan meniskus. Ova temperatura smatra se točkom tališta supstancije ako je točka tališta u tekstu označena kao interval, mora točka tališta supstancije, koja se ispituje, biti unutar granica tog intervala

U ovoj definiciji nije dovoljno istaknuto, da li se naznačene granice intervala odnose na interval ili na točku temperature tališta. Točku pak tališta prema ovoj definiciji tumači komentar Ph. Helv. V. kao temperaturu, pri kojoj supstancija pokazuje prve vidljive znakove promjene. No jednako bismo je mogli tumačiti kao svršetak taljenja, t. j. kao temperaturu pri kojoj kruta faza potpuno prijeđe u tekuću, i kao temperaturu »taljenja« prema Weygandu.

Cod. Gall. VI.: ako je točka tališta označena s dva broja, znači da supstan-
cija ne smije omekšati prije nego što je postignuta najniža temperatura, a ta-
ljenje mora biti potpuno kad je postignuta najviša temperatura

Ovdje je jasno definiran temperaturni interval odn. temperatura, koja se zabilježi kao početak taljenja i temperatura, koja se zabilježi kao svršetak taljenja. No točka tališta, odn. temperatura tališta navedena sa-
mo jednim brojem, nije definirana.

Kod farmakopeja, koje definiraju talište kao točku temperature, a u tekstu nekih preparata navode talište sa dvije brojke, na pr. $T=173^{\circ}-174^{\circ}$ nije iz definicije jasno vidljivo, da li farmakopeja zahtijeva, da točka tališta dotične supstancije mora biti unutar označenih granica, t. j. ne ispod 173° i ne iznad 174° , ili se te granice odnose na interval temperature taljenja, koji nisu definirale.

Ph. Hung IV propisuje određivanje tališta samo kod onih preparata, koji se pri temperaturi tališta ne raspadaju. Druge pak farmakopeje pro-
pisuju ovo određivanje i kod nekih preparata, koji se pri temperaturi ta-
lišta više ili manje raspadaju. Kod ovakvih spojeva promatramo zapravo
talište odn. temperaturni interval taljenja smjese dotične supstancije i
njenih raspadajnih produkata. Vrijednosti za tališta ovakvih preparata
bitno ovise o uvjetima pri određivanju, naročito o brzini grijanja, pa uz
vrijednosti tališta kod ovakvih preparata farmakopeje obično navode i
način grijanja. Naziv pak za talište kod ovih preparata jednak je nazivu
za talište preparata, koji se pri temperaturi tališta ne raspadaju.

Držimo da bi bilo uputno, da se u novoj farmakopeji uvedu drugačije
oznake za tališta preparata, koji se pri temperaturi tališta ne raspadaju,
a drugačije za preparate, koji se pri temperaturi tališta više ili manje
raspadaju, ukoliko uopće dolazi u obzir određivanje tališta kod nekih od
ovakvih preparata.

Talište za preparate prvog tipa moglo bi se označiti na pr. oznakom
»T« (talište), a za preparate drugog tipa na pr. oznakom »T rasp.«. Time
bi razlika, obzirom na karakter preparata kao i obzirom na izvođenje
određivanja, bila već iz oznake jasno vidljiva.

(Nastavit će se.)

REFERATI

Povijest farmacije

»FARMAKO-BOTANIČKE I MEDI-
CINSKE FRESKE LJEKARE U OLIM-
JU« naslov je predavanja, što ga je drug
ph. mr. Franc Minařik, ljekarnik iz
Maribora, održao 6. V. 1948. u predavao-
nici Farm. fakulteta u Zagrebu, Kukovi-
ćeva ul. 1.

Predavač se na početku ukratko osv-
nuo na povijest samostana u Olimju
(mjestance kraj Podčetrteka u Sloveniji
blizu hrvatske granice prema Zagorju),
a zatim je na veoma zanimljiv način pro-

tumačio značenje freski, koje se još i da-
nas nalaze na stropu i zidovima bivše
kućne ljekare u tom samostanu. Te su
freske danas, nažalost, u veoma lošem
stanju, iskvarene vlagom i istrošene zu-
bom vremena. U toj prostoriji ne nalazi
se više ljekara, nego je ta prostorija još
prije nekoliko godina služila kao podrum
za spremanje krumpira, jabuka i drugih
sličnih namirnica.

Na tim slikama može se doduše još
pratiti razvitak tadašnjega shvaćanja li-
ječenja od najstarijih vremena, pa sve