

Kratak uvod u kemijsko ispitivanje lijekova (I.)

Vukčević-Kovačević, Vera

Source / Izvornik: **Farmaceutski glasnik, 1947, 3, 9 - 15**

Journal article, Published version

Rad u časopisu, Objavljena verzija rada (izdavačev PDF)

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:163:074009>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-05-02**



Repository / Repozitorij:

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



Nauka i praksa

V. Vukčević-Kovačević:

Kratak uvod u kemijsko ispitivanje lijekova (I)

Zadatak ispitivanja lijekova uopće sastoji u ispitivanju identiteta, u ispitivanju primjesa odn. onečišćenja i u određivanju sadržaja djelotvornih tvari obzirom na propise, kojima lijekovi treba da odgovaraju.

S kemijsko-analitičkog gledišta lijekovi su anorganske, organske i anorgansko-organske tvari, a upotrebljavaju se kao jedinstvene supstancije i u obliku smjesa, i to prirodnih, pripremljenih iz prirodnih i umjetnih.

Smjese mogu sastojati

- a) samo od djelotvornih tvari, na pr. kombinirani praškovi,
- b) od jedne ili od više djelotvornih tvari uz jedno ili više pomoćnih sredstava dodanih kao otapalo, korigens, konzervans, u svrhu pripremanja različitih galenskih pripravaka: solucija, unguenta, supozitorija, pilula itd.
- c) od jedne ili od više djelotvornih tvari uz različne druge komponente, kao na pr. droge i galenski preparati, koji su iz njih priređeni (ekstrakti, tinkture itd.)

Pomoćna sredstva mogu također biti jedinstvene supstancije, na pr. destilirana voda, saharin, boje itd. ili smjese prirodne i tehničke na pr. lanolin, svinjska mast, vosak, vazelin itd.

Lijekovi se dijele na:

1. Farmaceutsko-kemijske preparate,
2. Galenske preparate,
3. Droge,
4. Preparate biološkog podrijetla.

Sa stajališta analitičke kemije farmaceutsko-kemijski preparati su uglavnom jedinstvene supstancije veće ili manje čistoće, a galenski preparati, droge i preparati biološkog podrijetla su smjese.

Kemijsko ispitivanje lijekova obzirom na kemijski jedinstvene tvari sastoji od kvalitativne i od kvantitativne analize.

Farmaceutska kvalitativna analiza bavi se:

1. *Ispitivanjem identiteta.* Ovo ispitivanje sastoji od prethodnih ispitivanja i od kemijskih reakcija.

2. *Ispitivanjem farm.-kemijskih preparata na primjese (onečišćenja).* Ovo ispitivanje ima polukvantitativni karakter; ispituje se na maksimalnu dozvoljenu količinu pojedinih drugih primjesa, koje preparat sadržava.

Farmaceutska kvantitativna analiza bavi se:

1. *Ispitivanjem lijekova na izvjesne primjese.* Ovim ispitivanjima ustanovljuje se na pr. nedozvoljena količina kristalne vode, ostatka nakon žarenja, vlage itd.

2. *Određivanjem sadržaja djelotvornih tvari u lijekovima.* (Sadržaj djelotvornih tvari izražava se u uteznim postocima.)

Metode i sistematika farm. analitičke kemije donekle se razlikuju od metoda i sistematike opće analit. kemije, na koje se nadovezuju. Za uspješan rad na tom području potrebno je da farmaceut-analitik dobro vlada ne samo farmaceutskom kemijom i metodama opće i farm. analit. kemije, nego da posjeduje i dovoljno iskustva i vještinu snalaženja.

A) IDENTIFICIRANJE FARMACEUTSKO-KEMIJSKIH PREPARATA

Prema kemijskom sastavu dijele se farm.-kemijski preparati na:

1. Preparate u elementarnu stanju,
2. Anorganske preparate (kiseline, baze, soli),
3. Organske preparate,
4. Anorgansko-organske preparate (uglavnom soli organskih kiselina).

Prema agregatnom stanju (pri običnoj temperaturi) mogu se podijeliti na:

1. Krute i
2. Tekuće.

U tekuće preparate uvrštene su tekućine i jednostavne vodene otopine, t. j. takve koje sadržavaju u vodi otoplenu jednu jedinstvenu supstanciju, na pr. Acidum hydrochloricum, Natrium hydroxydatum solutum itd.

Prema tome možemo kod ispitivanja identiteta imati krute i tekuće anorganske, organske i anorg.-organske preparate. Budući da se zbog razlike u građi između anorganskih i organskih spojeva analiza organskih spojeva bitno razlikuje od analize anorganskih spojeva, potrebno je prije izvođenja kemijskih reakcija ustanoviti, da li se radi o anorganskom, organskom ili anorg.-organskom preparatu. Da bi se kemijska analiza olakšala i skratila ispituju se prethodno spoljašnja obilježja preparata, zatim druga njihova fizikalna svojstva, a organski preparati i na to da li sadržavaju dušika.

Ova tzv. prethodna ispitivanja često su važan putokaz za orijentaciju. Na temelju tih ispitivanja mogu se preparati razvrstati u skupine, unutar kojih se izvode kemijske reakcije.

I. PRETHODNA ISPITIVANJA

Prethodna ispitivanja dijele se na fizikalna i na kemijska.

Kod *krutih preparata* vrše se ovim redom:

1. Ispitivanje spoljašnjih obilježja,
2. Ispitivanje na promjene pri zagrijavanju,
3. Talište,
4. Ispitivanje na organski vezani dušik,

5. Topljivost,
6. Reakcija (pH),
7. Boja plamena.

Kod *tekućih* preparata:

1. Ispitivanje spoljašnjih obilježja,
2. Reakcija (pH),
3. Topljivost u vodi,
4. Ispitivanje hlapljivosti i promjena pri zagrijavanju,
5. Vrelište.

Od prirode preparata zavisi, koja će se od navedenih ispitivanja izvesti.

Kruti preparati

1. Ispitivanje spoljašnjih obilježja:

boja, miris, okus, težina, oblik, higroskopnost

Boja: Cuprum sulfuricum je na pr. modre boje, Hydrargyrum biiodatum je jarko crven, Calcium carbonicum je bijel itd.

Miris: Vanillinum, Naphthalinum i različni drugi organski preparati karakteristična su mirisa; Iodoformium se može prepoznati po karakterističnom mirisu i žutoj boji itd.

Okus: Uputno je da ispitivanje okusa služi tek kao potvrdno ispitivanje nakon identificiranja preparata. Obzirom na preparate jakog djelovanja provodi se ispitivanje okusa uz potrebne mjere opreza: Sasvim malo preparata stavi se na vršak jezika. Čim se okus ustanovi, izbací se preparat i slina, te usta isperu vodom.

Težina: I težina preparata može biti putokaz za orijentaciju. Tako na pr. Plumbum oxydatum i Bismutum gallicum basicum žute su boje, no prvi je težak, a drugi je lagan.

Oblik: Promatrajući preparate prostim okom i pod mikroskopom ustanovit će se da na pr. Natrium chloratum kristalizira u kockastim kristalima, Acidum salicylicum u igličastim, a Naphthalinum u ljuskastim kristalima, dok je Carbo medicinalis amorfan itd. Obzirom na kristalizaciju i na veličinu čestica mogu se nadalje pomoću mikroskopa međusobno uglavnom razlikovati Sulfur sublimatum, depuratum i praecipitatum, zatim Hydrargyrum chloratum sublimatione paratum, vapore paratum i via humida paratum.

Higroskopnost: Neki preparati stajanjem na zraku postaju vlažni ili se razmoče, na pr. Ferrum trichloratum, Kalium hydrooxydatum, Calcium chloratum cryst. itd.

Obzirom na boju i miris dijele se preparati na:

1. Obojene preparate karakteristična mirisa,
2. Obojene preparate bez mirisa,
3. Preparate bijele ili bezbojne karakteristična mirisa,
4. Preparate bijele ili bezbojne bez mirisa.

Neki se bijeli i bezbojni preparati stajanjem na zraku oboje, na pr. Phenolum postaje crven, Resoreinum ružičast, Apomorphinum hydrochl. sivkast itd.

Među bijele ili bezbojne preparate uvrštavaju se i blijedožućkasti, jer se ta boja može jasno ustanoviti tek uspoređivanjem s potpuno bijelim preparatima. Na pr. Acid. phenylchinolinecarbonicum, Natrium nitrosum itd.



2. Ispitivanje na promjene pri zagrijavanju.

Malo preparata stavi se na porculansku pločicu¹⁾ te zagrijava najprije blago, zatim žari i promatra promjene, koje pri tome nastaju. Na temelju tih promjena mogu se preparati podijeliti na:

I. Anorganske preparate (zagrijavanjem ne pougljene)

1. Zagrijavanjem hlape ili sublimiraju (preparati žive, većina preparata amonija i neki preparati arsena),
2. Nakon žarenja ostavljaju obojeni ostatak (različni preparati srebra, olova, bizmuta, željeza, hipofosfiti itd.),
3. Nakon žarenja ostavljaju bijeli ostatak (preparati, kojima kristal. voda uvjetuje boju, preparati aluminijska, većina preparata zemno-alkalijskih i alkalijskih metala).

II. Organske preparate

1. Blagim zagrijavanjem hlape ili sublimiraju, a jačim izgaraju bez ostatka,
2. Zagrijavanjem pougljene i izgaraju bez ostatka.

III. Anorgansko-organske preparate

1. Zagrijavanjem pougljene, event. hlape ili sublimiraju, djelimično izgaraju i ostavljaju obojeni ostatak,
2. Zagrijavanjem pougljene, event. hlape ili sublimiraju, djelimično izgaraju i ostavljaju bijeli ostatak,
3. Zagrijavanjem pougljene, zatim izgaraju i hlape bez ostatka.

Ako preparat pougljeni ili hlapi ili sublimira, a ne daje reakcije na živu, arsen ili amonij, stavi se malo preparata u usku epruvetu pa najprije blago, a zatim jače grije²⁾. Pri tom se može razvijati karakterističan miris, odn. može nastati raspadajni produkt karakterističnog mirisa. Na pr. Saccharum blagim zagrijavanjem požuti, zatim posmeđi i razvija miris po prženom šećeru, Acidum salicylicum se raspada na fenol, Urea na amonijak itd.

3. Talište.

Od fizik.-kemijskih konstanti dolazi kod org. preparata prvenstveno u obzir talište. Ono služi kao važno uporište za identifikaciju. Na temelju poznavanja tališta može se pretpostaviti o kojemu se preparatu radi. Nakon izvođenja kem. reakcija identitet se utvrdi tako, da se ispitivani preparat pomiješa s onim, kojemu bi imao biti identičan, i ispita na depresiju tališta.

Ne nastane li depresija, preparati su identični.

Kod soli organskih baza i kiselina može se identitet provjeriti tako, da se ustanovi talište baze ili kiseline, izlučene iz soli. Na pr. papaverin u Papaverinum hydrochloricum, dietilbarbiturna kiselina u Natrium diaethylbarbituricum itd.

Kod anorganskih preparata tališta su gotovo uvijek iznad 300°, a često i iznad 1000°. Kako isto nisu od tolike važnosti kao kod organskih preparata, to ih i ne ispitujemo.

¹⁾ Mogu se upotrebiti komadići razbijenih porc. lončića, zdjelica itd.

²⁾ Blagim zagrijavanjem preparata koji sublimira, kondenzira se na hladnim dijelovima epruvete sublimat.

4. Ispitivanje na organski vezani dušik.

Dokazivanje dušika izvodi se postupkom od Faradaya: Malo preparata pomiješa se s cca petorostrukom količinom čista kalcijeva oksida³⁾ i smjesa grije u uskoj epruveti. Ako preparat sadržava dušika, razvija se amonijak, koji se dokazuje mirisom i lakmusom: Komadić crvena lakmusova papira navlaži se vodom i stavi na izbočenu stranu stakalca od sata, kojim se pokrije otvor epruvete.⁴⁾ Lakmusov papir će zagrijavanjem smjese pomodriti.

Pri dokazivanju dušika u nitro-, azo- i diazo-spojevima, treba smjesi prije zagrijavanja primiješati malo bakra u prahu.

Ovim ispitivanjem mogu se organski preparati podijeliti na dvije velike skupine:

1. Preparati koji ne sadržavaju dušika i
2. Preparati koji sadržavaju dušika (većinom organske baze).

5. Topljivost.

Preparati se ispitivanjem na topljivost za hlada i uz zagrijavanje mogu podijeliti:

Anorganski preparati na topljive u

1. vodi odn. vodi uz malo kiseline (hidroliza),
2. kiseline (sonoju ili sumpornoj), odn. u sonoj kiselini uz dodatak vodikova peroksida i zagrijavanje,
3. lužini (natrijevoj ili kalijevoj),
4. netopljive u navedenim otapalima.

Organski preparati na topljive u

1. vodi,
2. kiseline (sonoju ili sumpornoj),
3. lužini (natrijevoj ili kalijevoj),
4. organskim otapalima (najčešće u alkoholu, kloroformu, eteru).

Anorgansko-organski preparati većinom su topljivi u vodi.

6. Reakcija (pH):

Reakcija se ispituje u vodenoj otopini preparata pomoću indikatora ili se malo krutog preparata stavi na vodom ovlaženi indikator-papir. Ako je reakcija označena samo kao kisel, lužnata, neutralna, ustanovljuje se lakmusovim papirom.

Područja promjena boje obzirom na pH jesu na pr. za:

timolno modrilo	pH 1,2—2,8 (crveno-žuto),
metiloranž	„ 3,1—4,4 (crveno-žuto),
metilno crvenilo	„ 4,2—6,3 (crveno-žuto),
lakmus	„ 5,0—8,0 (crveno-modro),
timolno modrilo	„ 8,0—9,6 (žuto-modro),
fenolftalein	„ 8,2—10,0 (bezbojno-crveno).

³⁾ Treba izvesti kontrolni pokus sa samim kalcijevim oksidom.

⁴⁾ Otvor epruvete treba očistiti od kalcijeva oksida, da ne bi zaostali kalcijev oksid reagirao s navlaženim lakmusovim papirom.

7. Boja plamena.

Mnogi anorganski preparati i ostatak nakon žarenja mnogih anorganskih preparata oboje manje ili više karakteristično nesvjetleći plamen Bunsenova plamenika, naročito ako ih se navlaži sonom kiselinom. Ispituje se boja plamena krutih preparata ili njihove sono-kisele vodene otopine. Pri ispitivanju kisele otopine može se mjesto platinske žice uzeti komadić papira za filtriranje, koji se savije u štapić i nakvasi otopinom.⁵⁾

Plamen oboje preparati:

olova (uz sonu kiselinu)	blijedo modro
bakra (uz sonu kiselinu)	modrozeleno
bismuta	blijedo zelenkasto
arsena (kisikovi spojevi)	blijedo modro
antimona	blijedo modro
barija	zeleno

Barium sulfuricum: preparat se na platinskoj igli reducira u reduktivnom plamenu na sulfid, navlaži sonom kiselinom i stavi u plamen.

stroncija	crveno
kalcija	crvenožuto
litija	crveno
kalija	ljubičasto, gledan kroz kobaltovo staklo — ružičasto
natrija (i amonija)	žuto
Acidum boricum	zeleno;

Acid. boric.: ispituje se kruti preparat ili se alkoholnom otopinom ovlaženi vršak papira za filtriranje savijen u štapić zapali, pa gori žutim zeleno obrubljenim plamenom.

Tekući preparati

1. Ispitivanje spoljašnjih obilježja:

boja, miris, okus, težina odn. spec. težina, konzistencija.

Boja: Ferrum trichloratum solutum je na pr. žutosmede boje itd.

Miris: Mnogi org. preparati su karakt. mirisa (Amylium nitrosum, Aethylum acetikum itd.).

Okus: Ispituje se kao kod krutih preparata. Okus preparata karakt. mirisa nije potrebno ispitivati, a preparati jako kisele ili jako lužnate reakcije se opreza radi ne ispituju.

Težina (spec. težina): Acidum sulfuricum conc. je teži, a Spiritus je lakši od vode itd. Ako se preparat ne miješa s vodom, ustanovi se da li je veće ili manje spec. težine od vode tako da se preparatu u epruveti doda vode i ustanovi da li se sloj preparata nalazi iznad ili ispod sloja vode.

Konzistencija: Glycerinum je gusta, a Aether je vrlo pokretljiva tekućina itd.

2. Reakcija (pH):

Ispituje se reakcija tekućeg preparata i njegovih para. Reakcija para ispituje se za hlada ili zagrijavanjem. *Hele del*

⁵⁾ Papir za filtriranje treba otopinom dobro prokvasiti da se ne bi u plamenu osušio, inače gori žutim plamenom.

3. Topljivost u vodi.

Prema topljivosti u vodi mogu se preparati podijeliti na:

1. Preparati koji se s vodom miješaju,
2. Preparati koji se s vodom ne miješaju. *org.*

4. Ispitivanje hlapljivosti i promjena pri zagrijavanju.

Nekoliko kapi preparata stavi se u porc. zdjelicu i najprije ispita hlapljivost kod obične temperature. Ujedno se plamenom ispita jesu li pare preparata upaljive (oprez od vatre!). Preparat, koji kod obične temperature nije lako hlapljiv, a pare mu nisu lako upaljive, zagrijava se zatim na vodenoj kupelji. Na temelju promjena, koje pri tome nastaju mogu se tekući preparati podijeliti na preparate, koji

1. nakon zagrijavanja na vodenoj kupelji (isparivanja) ne ostavljaju ostataka,
2. nakon zagrijavanja na vodenoj kupelji (isparivanja) ostavljaju ostatak.

Zaostali ostatak ispituje se kao kruti preparat.

5. Vrelište.

Vrelište služi za orijentaciju, ali se njime identitet tekućeg preparata ne može tako sigurno utvrditi kao kod krutih preparata talištem i ispitivanjem na depresiju tališta.

(Iz Zavoda za farmaceutsku kemiju Farm. fakulteta, Zagreb)

prof. dr. Fran Kušan:

Utjecaj biljke na biljku

Mnogi se ljubitelj planinskog ili kojeg drugog samoniklog bilja gorko razočarao, kada je nakon izvjesnog vremena ustanovio, da mu je iz prirode prenešena biljka u vrtu uginula. Nije se tu mogla dugo održati. Pa i onda, ako ih je bilo više, životu su se u novoj sredini prilagodile samo neke. Istom nakon dužeg pomnog uzgajanja i uz isključenje domaćih, otpornijih biljaka moguće je održanje takvih prenešenih vrsta. Mnogi će to objasniti riječima: planinskim biljkama ne odgovara nova sredina, koja se od dosadašnje razlikuje u prvome redu drugom vrstom tla i drukčijim klimatskim prilikama. No ovo se objašnjenje može samo donekle uzeti kao ispravno, jer se ipak dobar dio uzroka ovoj pojavi nalazi i izvan faktora klime i tla. Mnogi se sigurno mogao uvjeriti, kako je najveći neprijatelj tim presadenim biljkama domaće okolno bilje, koje ubrzo, ako ga se ne ukloni, prerašćuje novajliju i kao otpornije i jače doskora ga pobjeđuje. Pa i onda, kada nam uspije da presadenu biljku oslobodimo opasnih konkurenata i da je održimo manje više u čistoj kulturi, prenešena se biljka neće moći dugo održati. Za neke je to skoro pravilo, odatle i teškoća s uzgojem takvih biljaka. To naročito vrijedi na pr. za članove porodice vriješova. Prenešene u novu sredinu, na drugo tlo, uopće neće rasti. Ako se pak sa svog prirodnog staništa prenesu zajedno sa zemljom, lakše će se primiti i dalje razvijati. Nije dakle zemlja, koja se drži korijenja takvih biljaka, potrebna samo zbog održanja vlage oko korijenja, nego još i više zbog organizama (gljiva i bakte-