

Prilog ispitivanju na onečišćenja arsenom u nekim obojenim organskim farmaceutskim preparatima

Barković, Dragutin; Gertner, Antun

Source / Izvornik: **Farmaceutski glasnik, 1957, 13, 131 - 134**

Journal article, Published version

Rad u časopisu, Objavljena verzija rada (izdavačev PDF)

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:163:715816>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2025-01-08**



Repository / Repozitorij:

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



Dragutin Barković i Antun Gertner:

Prilog ispitivanju na onečišćenja arsenom u nekim obojenim organskim farmaceutskim preparatima*)

(Iz Zavoda za farmaceutsku kemiju i Zavoda za anorgansku, analitičku i fizikalnu kemiju Farmaceutskog fakulteta u Zagrebu.)

(Primljeno 28. XII. 1956.)

Ispitivanje na onečišćenja arsenom u obojenim organskim preparatima moguće je samo, pošto se razgradi organska supstancija ovih preparata. Farmakopeje se zato služe različnim oksidacijskim sredstvima, na pr. kalijevim nitratom uz natrijev karbonat (Ph. Helv. V, U. S. P. XIV), koncentriranom dušičnom kiselinom uz sumpornu kiselinu (B. P. 1953), vodikovim peroksidom i sumpornom kiselinom (D. A. B. VI, Ph. Jug. 1933).

Međutim razgradnja organske supstancije tih preparata nije uvijek jednostavna i kratkotrajna. Stoga smo pokušali izraditi jednostavniji i brži postupak. Pritom smo obratili pažnju katalitičkoj oksidacijskoj razgradnji organske supstancije. Tako su na pr. W. Hoffman i G. Wilkens (1) pokušali razgradnju nekih sulfonamida s koncentriranom sumpornom kiselinom i koncentriranim vodikovim peroksidom uz feriklorid kao katalizator radi identifikacije tih preparata.

Pri tim ispitivanjima koristili smo se u prvom redu istraživanjima autora, koji su razrađivali probleme katalitičkog djelovanja feri-iona i argento-iona na raspadanje vodikova peroksida (2).

Eksperimentalni dio i diskusija

Za ispitivanje na onečišćenje arsenom u metilenskom modrilu propisuje Ph. Jug. 1933 razgradnju organske supstancije ovog preparata pomoću konc. vodikova peroksida i konc. sumporne kiseline grijanjem smjese u Kjeldahlovoj tikvici, dok smjesa ne izgubi boju.

Zbog prilične dugotrajnosti toga postupka, pokušali smo ubrzati ga dodatkom feriklorida kao katalizatora. Pokazalo se, da uz feriklorid dolazi već blagim grijanjem smjese ubrzo do nagle i burne reakcije, no ona se uskoro smiruje. Za potpunije razgradnje bilo je međutim potrebno daljnje grijanje i isparivanje smjese na manji volumen. Nakon toga treba iznova dodati malu količinu vodikova peroksida i smjesu ispariti na mali volumen. Tim isparivanjem uklanja se i zaostali vodikov peroksid, koji ometa reakciju na arsen.

Nakon dovršene razgradnje zaostala smjesa žute je boje od dodanog feriklorida. Ta boja smeta ispitivanju na arsen. Stoga je potrebno ukloniti je dodatkom stanoklorida (redukcija feri-iona na fero-ion).

Potpunost razgradnje organske supstancije pri ovome postupku može se utvrditi po boji reakcijske smjese, isparene na mali volumen: Ona ne smije biti smeđa ni crna.

*) Referat o ovom radu održan je 22. VI. 1956. na II. kongresu farmaceuta FNRJ u Beogradu

Na temelju provedenih ispitivanja izradili smo postupak za ispitivanje onečišćenja arsenom u metilenskom modrilu i metilroznilinovu kloridu, gdje je razgradnja organske supstancije uspjela u kraćem roku, negoli uobičajenim postupcima.

Taj je postupak prihvatila farmakopejska komisija, pa Ph. Jug. II za ispitivanje onečišćenja arsenom u preparatima Methylenum coeruleum i Methylosanilini chloridum sadržava ovaj propis (str. 406. i 412.):

»0,25 g preparata prelije se u porcelanskoj zdjelici prečnika oko 10 cm sa 4 ccm koncentrovanog vodonik-peroksida, doda 10—12 kapi koncentrovane sumporne kiseline i 5—6 kapi feri-hlorida (r), pa zdjelica pokrije satnim staklom. Smesa se zagreva preko azbestne mrežice sasvim malim plamenom dok nagla reakcija ne popusti, a zatim dalje dok tečnost ne ispari do približno 1 ccm. Posle toga se doda još 1 ccm koncentrovanog vodonik-peroksida i ponovo ispari do približno 0,5 ccm. Ostatak se prelije u epruvetu, a zdjelica ispere više puta sa po nekoliko kapi vode da ukupna zapremina u epruveti bude približno 2 ccm. Smesa se prokuva, a zatim joj se doda nekoliko kristala stano-hlorida i 3 ccm hipofosforaste kiseline (r). Kad se smesa zagreva četvrt sata u ključaloj vodi, ne sme promeniti boju (arsen).«

Osim za navedene preparate, pokušali smo i pri nekim drugim obojenim preparatima razgraditi organsku supstanciju katalitičkim putem uz feri-ion i nadalje uz argento-ion.

Rezultati ispitivanja prikazani su u tablici 1. Ispitivanja su vršena sa 0,25 g preparata. Preparat se pomiješa sa 5 ccm konc. vodikova peroksida (30%) i 10—12 kapi konc. sumporne kiseline (96%). Zatim se smjesi doda 5—6 kapi otopine feriklorida (4%). Ako je potrebno, ponavlja se dodavanje vodikova peroksida i isparivanje smjese. Kad na ovaj način razgradnja nije uspjela, smjesi se dodalo osim feriklorida i 8—10 kapi otopine srebrna nitrata (10%). U napomeni tablice 1. naveden je broj ponavljanja dodavanja vodikova peroksida i isparivanja smjese na mali volumen.

Tablica 1
Pregled ispitivanja katalitičke razgradnje nekih obojenih organskih preparata

Br.	Preparat	Reagensije		Dodavanje H ₂ O ₂ i isparivanje
		konc. H ₂ SO ₄ + konc. H ₂ O ₂ + FeCl ₃	konc. H ₂ SO ₄ + konc. H ₂ O ₂ + FeCl ₃ + AgNO ₃	
1	Argochrom	+	—	4 ccm + 1 ccm
2	Methylenum coeruleum	+	—	"
3	Methylosanilini chloridum	+	—	"
4	Prontosil rubrum	+	—	"
5	Rosanilini chloridum	(+)	+	Razgradnja uz FeCl ₃ uspijeva tek sa 5×5 ccm. 2×5 ccm
6	Fluorescein Natrium	—	+	"
7	Chinacriini hydrochloridum	—	+	"
8	Riboflavinum	—	+	"
9	Plasmochinum	—	+	"
10	Eosinum	—	—	Nije uspjela razgradnja niti sa 5×5 ccm
11	Diacetylazotoluenum	—	—	"
12	Phenolphthaleinum	—	—	"

Kako se iz tablice 1 vidi, neki se preparati mogu uz feriklorid razgraditi u kratkom vremenu; za neke druge potrebno je ponavljanje grijanja s vodikovim peroksidom. Pri nekim daljnjim bilo je potrebno i dodavanje argentoniona. Napokon, neki od tih preparata nisu se ovim postupkom mogli razgraditi.

Među preparatima, koji se tim postupkom ne mogu razgraditi, nalazi se i fenolftalein. Stoga se razloga i u Ph. Jug. II propisuje razgradnja organske supstancije tog preparata žarenjem s kalijevim nitratom uz natrijev karbonat.

Pri daljnjim ispitivanjima uspjeti smo organsku supstanciju toga preparata razgraditi grijanjem s vodikovim peroksidom u lužnatom mediju i bez katalizatora.

Na temelju tih ispitivanja izradili smo postupak razgradnje fenolftaleina u količini, koju za to propisuje Ph. Jug. II:

0,1 g fenolftaleina otopi se u 10—12 kapi otopine natrijeva hidroksida (30%) grijanjem u porculanskoj zdjelici (promjera oko 10 cm). Otopina crvene boje pomiješa se sa 5 ccm vodikova peroksida (30%). Smjesa se zatim grije posve malim plamenom preko azbestne mrežice u zdjelici pokrivenoj staklom od sata. Kad nastupi burna reakcija, plamenik se odmakne i ostavi, dok se reakcija ne smiri. Pošto se tekućina grijanjem ispari otprilike na 1 ccm, nanovo se doda 5 ccm vodikova peroksida, i smjesa ispari na mali volumen. Dodavanje vodikova peroksida i isparivanje još se jednom ponovi. Tekućina isparena otprilike na 1 ccm prelije se u epruvetu, a zdjelica nekoliko puta ispire s malo konc. klorovodične kiseline, da ukupni volumen smjese bude oko 5 ccm. Nakon toga se otopina pomiješa sa 5 ccm otopine hipofosforaste kiseline i ispita na arsen.

Na kraju smo ispitivali i osjetljivost reakcije na arsen s hipofosforastom kiselinom u ostatku, nakon opisane katalitičke razgradnje metilenskog modrila. Reakcijska smjesa grije se 15 min. u vreloj vodi. Dobiveni rezultati prikazani su u tablici 2:

Tablica 2

Ispitivanja osjetljivosti reakcije na arsen u Methylenum coeruleum (0,1 g).

Reagens	Količina arsena u preparatu		
	0,01 mg	0,02 mg	0,05 mg
Otopina u 2 ccm konc. HCl + 3 ccm hipofosforaste kiseline	—	(+)*	+
Otopina u 3 ccm konc. HCl + 7 ccm hipofosforaste kiseline	(+)*	+	++

* Reakcija je pozitivna, samo ako se reakcijska smjesa promućka s eterom.

Iz tablice 2 vidi se, da dobiveni rezultati potvrđuju podatke iz literature, da se veća osjetljivost ove reakcije postiže u kiselijim otopinama (3) i uz dodatak veće količine reagensa.

S toga razloga bilo bi možda korisno, da se preispitaju u Ph. Jug. II oficinalni preparati s obzirom na osjetljivost ispitivanja na arsen s hipofosforastom kiselinom, da se ustanovi, ne bi li zbog veće osjetljivosti ispitivanja trebalo povisiti količinu klorovodične kiseline i reagensa.

Zaključak

1. Za ispitivanje onečišćenja arsenom u preparatima Methylenum coeruleum i Methylrosanilinij chloridum predlaže se katalitička oksidativna razgradnja organske supstancije sa sumpornom kiselinom i vodikovim peroksidom uz feriklorid kao katalizator.

2. Nadalje je ispitana katalitička razgradnja organske supstancije uz ferione i argento-ione kao katalizatore i pri nekim drugim obojenim preparatima (tabl. 1).

3. Predlaže se u istu svrhu razgradnja fenolftaleina s vodikovim peroksidom u lužnatoj otopini bez dodatka katalizatora.

Ein Beitrag zur Prüfung auf Arsenverunreinigungen in einigen gefärbten organischen pharmazeutischen Präparaten

Von D. Barković und A. Gertner

Zusammenfassung

1. Zur Prüfung auf die Verunreinigung mit Arsen in Methyleneum coeruleum und Methylrosanilini chloridum wurde für Ph. Jug. II die Zersetzung der organischen Substanz mit Wasserstoffsperoxyd und Schwefelsäure in Gegenwart von Ferri-chlorid als Katalysator vorgeschlagen.

2. Es wird die katalytische Zersetzung der organischen Substanz in Gegenwart von Ferri- sowie Argento-Ionen, auch bei einigen anderen gefärbten organischen Präparaten untersucht. (Tabelle 1).

3. Im weiteren gelang die Zersetzung von Phenolphthalein mit Wasserstoffsperoxyd in stark alkalischer Lösung auch ohne Zusatz von Katalysatoren.

(Aus dem Institut für pharmazeutische Chemie und dem Institut für allgemeine, anorganische u. physikalische Chemie der Pharmaz. Fakultät, Zagreb, Kroatien.)

Literatura — Schrifttum

- (1) W. Hoffmann i G. Wilkens, Pharmazie 1, 201 (1946);
- (2) Van L. Bohson, J. physical. Chem. 25, 19 (1920). — H. Wieland, Ber. 54, 2353 (1921); — A. V. Kilsz i E. Lederer, Rec. Trav. chim. Pays-Bas 46, 453 (1927); — W. F. v. Ottlingen i T. Lohmann, J. biol. Chemistry 72, 635 (1927); — J. H. Walton i D. O. Graham, J. Am. chem. Soc. 50, 1641 (1928); — A. Wassermann, Ber. 65, 704 (1932); — A. Krause, Z. anorg. allg. Chem. 230, 129, 160 (1936);
- (3) Th. Paul, R. Dietzeli i C. Wagner, Arch. Pharmaz. 264, 500 (1926).

REFERATI

Galenska farmacija

O FIZIOLOŠKOJ PODNOŠLJIVOSTI KAPILARNO AKTIVNIH SUPSTANCIJA, KOJE SE UPOTREBLJAVAJU KAO VEHIKULUMI I EMULGATORI, S OSOBITIM OBZIROM NA DERIVATE POLIETILENOKSIDA. (Über die physiologische Verträglichkeit der als Lösungsvermittler und Emulgatoren verwendeten oberflächenaktiven Substanzen unter besonderer Berücksichtigung der Polyäthylenoxydderivate.) [Elsa Ullmann, Mitt. dtsh. pharmaz. Ges. 27, 1—8 (1957).]

Pri izradi lijeka nije se prije obraćala pažnja na izbor vehikuluma, dok se danas tom pitanju posvećuje velika važnost. Dobra penetracija odnosno rezorpcija lijeka želi se postići otapanjem ili barem koloidnim dis-

pergiranjem djelotvornih tvari. Klasičnim se otapalima to ne može uvijek postići, pa često dolaze danas u obzir kapilarnoaktivne supstancije (tvari, koje utječu na napetost površine). Te supstancije imaju zbog bipolariteta svojih molekula izrazita svojstva emulgatora, a kako stvaraju i koloidne disperzije, mogu često poslužiti kao vehikulumi za izradu lijekova. Te tvari dobivaju u novije vrijeme sve veću ulogu, pa je vrijedno proučiti njihovu fiziološku podnošljivost.

Bipolarne supstancije dijele se na ionogene i neionogene. Prve mogu biti toksične i mogu stupati u kemijsku reakciju s lijekovitim tvarima. Neionogene kapilarno aktivne supstancije ne stupaju u reakciju s lijekovitim tvarima, a ni s bjelančevinama. U farma-