B 5308

KÖZLEMÉNY
A SZEGEDI TUDOMÁNYEGYETEM GYÓGYSZERÉSZETI INTÉZETE
ÉS EGYETEMI GYÓGYSZERTÁRA LABORATÓRIUMÁBÓL.
IGAZGATÓ: DÁVID LAJOS DR. E. NY. R. TANÁR.

A KŐRISBOGÁR ÉS KÉSZITMÉNYEI CANTHARIDIN MEGHATÁROZÁSA

DOKTORI ÉRTEKEZÉS

IRTA:
GÁL JULIANNA
GYÓGYSZERÉSZ

SZEGED
1947.

SZTE Egyetemi Könyvtár
J000710223

B 5308

SZTE Egyetemi Könyvtár
SZEGED

D 5161

A kőrisbogár a hólyaghúzó bogarak családjába tartozik. Jellemző a Meloidae családba tartozó rovarokra,hogy testük olyan anyagot választ ki,amely a bőrön hólyagosodást idéz elő.Ez az anyag nincs a bogár valamelyik szervéhez kötve,amint azt régebben gondolták,hanem testüket áthatja. Már a görögök és a rómaiak is ismerték és gyógycélokra alkalmazták a hólyaghúzó rovarokat. A görögök hires orvosa,Hypokrates használta ezeket a bogarakat először gyógyszerként.Gennyes daganatok gyógyitására a "karikon"-nak nevezett keveréket ajánlotta,de a bogarak vizelethajtó tulajdonságával is tisztában volt.Tudta,hogy a hólyaghúzó bogarak hatóanyaga belsőleg a vesékre és a nemi szervekre hat.Később,Trajan császár idejében hasonló célból alkalmazta Cappadox római orvos és kortársa Dioskorides.Ajánlotta a gyógyszer alkalmazását Galenus és Aetius is.Ugy gondolták,hogy a legkülönfélébb betegségek ellen is jó.Ez az utóbbi feltevés azonban nem helytálló,mert a hólyaghúzó rovarok hatóanyaga igen veszélyes méreg,csak nagy körültekintéssel szabad gyógyszerként alkalmazni,mert vigyázatlan használata súlyos megbetegedéseket okozhat.

A hólyaghúzó bogarak közül legmagasabb hatóanyag tartalommal a kőrisbogár rendelkezik.Pontosan nem állapitható meg,hogy a hólyaghúzó bogarak közül melyiket mikor alkalmazták,s hogy a kőrisbogarat mióta használják gyógycélra. Az bizonyos,hogy "szerelmi italok" már az ó-korban is készültek. A középkortól kezdve pedig már különböző feljegyzésekben és "vajákos" asszonyok receptjeiben szerepelt a kőrisbogár.

A kőrisbogár hatóanyaga a cantharidin,igen erős méreg. A cantharidin gyulladást keltő és hólyaghúzó hatást fejt ki lokálisan. A szervezetből távozva gyulladásba hozza a vesét és a genitalis szerveket. A szervezet nem bontja,hanem átalakitás és bontás nélkül választja ki. Egyes szerzők szerint a bogarak szervezete azért termeli a cantharidint,hogy ezzel védekezzék az állatokkal szemben. Az újabb kutatások ezt a megállapitást megcáfolták,mert vannak állatok,amelyekre a cantharidin nem mérgező: pl. a légykapó,túzok,őrgébics,pulyka, béka,sündisznó,stb. Ezzel szemben más állatra igen veszedelmes méreg a cantharidin,különösen akkor, ha a bélcsatornába,vagy a vérükbe kerül.

A hólyaghúzó bogarak családjába tartozó ro-

varok közül csak a kőrisbogár hivatalos gyógyszerünk. A Cantharis Európában majdnem mindenütt előfordul. Kellemetlen,nehéz-szagú,15-25 mm. hosszú,3-5 mm széles,szép,fémfényű,aranyoszöld, vagy kékeszöld szinű rovar. Két fekete,fonálszerű csápot hordó feje lehajlott; majdnem szivalakú tompa négyszögű torát kis szivalakú pajzs fedi;a lágypotrohát a hosszúkás,keskeny,fényeszöld szárnyfedők majdnem teljesen beboritják. Mindkét szárnyfedőn két-két,kissé kiemelkedő,ormos vonal halad végig.Szárnyai barnásak,hártyaszerűek. Hat vékony, fekete-szinű lába van és a négy elsőnek 5-5,a két hátsónak pedig 4-4 talpize van és mindegyik láb kettős horogban végződik. Escherich megfigyelése szerint a rovar a petéit júniusban rakja a földbe. Négy hét múlva megjelennek a kis,háromkarmos lárvák. A lárvák eleinte sárga szinűek,majd néhány nap múlva fejük és toruk megbarnul. A potroh szelvényei az utolsó két szelvény kivételével,mely sárga marad,megfeketetednek. Az előtor olyan hosszú,mint amilyen széles,a másik két torgyűrű szélesebb,mint amilyen hosszú. A háromkörmös lárva nem virágra kapaszkodik,hanem beássa magát a földbe néhány napra,amig a teste megkeményedik.Táplá-

SZTE Egyetemi Könyvtár SZEGED 14.

lékát a földbeépitő méh mézet tartalmazó sejtjeiből veszi. Fejlődése hypermetamorphosis,túlátalakulás:a háromkarmos átalakul második lárvává,ez szürkésfehér,lábán csak egy karma van és a földben hamis báb lesz. Igy él át egy,esetleg két telet. Tavasszal a hamis bábból harmadik lárva,tiz nap múltán valódi báb és 10-14 nap elteltével bogár lesz.

Gyógycélra tavasszal akkor célszerű gyüjteni,ha tömegesen lepik el a kőrisfákat,orgona, vagy fagyal bokrokat.Hajnalban,napkelte előtt, az éjszakai hidegtől dermedtek a bogarak,könnyen lerázhatjuk a fákról. A dróg célra gyüjtött kőribogarakat száritjuk,a teljesen kiszáritott ép rovarokat jól zárt üvegben kell tartani. Célszerű az edényben benzint elhelyezni úgy hogy az edény légterét benzingőzzel telitse,igy a bogarat megtámadó moly nem kezdheti ki.Régi,vagy széttöredezett,féregtől rágott rovarok,amelyek fénylő szinűek,nehéz szagukat vesztették és ammonia szagúvá váltak,dróg célra nem alkalmasak. A bogár 7°3 - 12°45 % vizet 12 % sárga vajhoz hasonló szagú zsirt,illóolajat, gyantaszerű anyagot,szénkénegben oldható,sárga

és szénkénegben oldhatatlan,vöröses szinú anyagot,ecetsavat,húgysavat és hatóanyagát a cantharidint tartalmazza.

A rovar cantharidin tartalma 0°8 % körül mozog. Az eddig nyert legnagyobb cantharidin mennyiség 1°04 % volt. Az V. és VI. kiadású német gyógyszerkönyv 0°7 - 0°8 % cantharidin tartalmat kiván,a holland 0°5 - 0°6 %-ban és az Egyesült Államok gyógyszerkönyve 0°6 %-ban jelöli meg a dróg kantharidin tartalmát.

A kőrisbogarat poritani csak nagy elővigyázattal szabad,mert a bőrfelületen hólyagosodást idéz elő.Belélegezve mérgezést,szembejutva gyulladást okoz.

A IV.kiadású magyar gyógyszerkönyv emplastrum és tinctura,valamint csak állatgyógyászati célra szánt kenőcs készitésére használja fel az ötös finomságú drógport. A tapąsz és a kenőcs a drógport,a tinctura a drógpor szeszes kivonatát tartalmazza.

Feladatom volt a kőrisbogár cantharidin tartalmának mennyileges meghatározására vonatkozó irodalmi adatok alapján alkalmas olyan érték,megbizható módszert kidolgozni,amely a készitmények értékmeghatározására is felhasználható legyen.

A cantharidin a kétbázisú cantharidinsavnak az anhydridje. A cantharidinsav nem állandó vegyület. Alkaliákkal sót képez,ha bontjuk a sót,a felszabaduló cantharidinsav anhydriddé, cantharidinné alakul. Kémhatása semleges. A cantharidin azonositásánál fontos szerepe van az olvadáspontnak. A tiszta cantharidin olvadásponta 212° C körül van. A cantharidin szintelen,szagtalan,fénylő,rombus rendszerben kristályosodó anyag. 30.000 térfogat hideg 15.000 térfogat melegvizben oldódik. Ha a viz 1% kénsavat tartalmaz,akkor mér 8.000 térfogat vizben oldódik. Ezenkivül még 0.03 térfogat 92%-os alkohol,0°06 térfogat széndisulfid, 0°11 térfogat éter, 0°20 térfogat bensol,1°20 térfogat chloroform oldja a cantharidint. Jó oldószere a cantharidinnek az ecetsav és a tömény kénsav, de legkönnyebben a hangyasavban oldódik.

A cantharidin kimutatására a kémiai reakciók közül legjellemzőbb a Dávid-féle vanilin-sósavas próba. Apritott drógból lúg jelenlétében szerves oldószerrel kirázzuk a cantharidint,szárított nátrium-sulfattal viztelenitjük,majd a szerves oldószert elpárologtatjuk. A száraz maradékhoz füstölgő salétromsavat adunk,a savat elpárologtatjuk. A maradékhoz ezután vanilin-sósavat adunk és melegitjük: cantharidin jelenlétében barnás-vörös szint ölt a savas oldat.

Tömény kénsavban szintelenül oldódik.Ha a kénsavas oldatához káliumchromátot adunk és melegitjük,az olfat élénkzöldre szineződik.Ez a szinreakció azonban már nem jellemző,mert más anyagok is adják. Klein szinreakciója: a cantharidin selensavtartalmú kénsavval melegitve bibor-vörös szint ad. Phisiologiai meghatározása a hólyaghúzó hatásán alapszik. Vizes rázadékát érzékeny bőrfelületre kenjük,cantharidin jelenlétében hólyag képződik.

Vizeletből,gyomortartalomból,szervekből sublimálással mutatható ki a cantharidin. Természetesen a sublimálás függ attól,hogy milyen mennyiségben van jelen a cantharidin a vizsgá-

landó anyagban.

A cantharidin egyes anyagokkal a következőképen viselkedik: A cantharidin nátriummal és alkohollal főzve cantharididdé alakul. Jódhydrogénnel nyomás alatt hevitve cantharsav és melléktermékként [3-6 dijod 1-2 dimethylcyclohexandicarbonsav /1-2// anhydrid keletkezik. Cantharsavat nyerünk akkor is, ha chlorsulfonsavval szobahőmérsékleten több órán át áll a cantharidin oldat, melléktermék//3-6 dichlor 1-2 dimethylcyclohexandicarbonsav /1-2/] anhydrid.

A cantharidin alkoholos vagy vizes oldatban amóniákkal melegitve cantharidinsavimidet ad.

Ha a cantharidin alkoholos oldatát több órán át 160-180°C hőmérsékleten nyomás alatt sósavas hydroxilaminnal kezeljük N-oxy-cantharidinsavimid keletkezik.

Vízzel nyomás alatt 300°C hőmérsékleten keletkezik a cantharén.

Fölös phosphorpentasulfiddal melegitve o-xylolt kapunk.

Vizes oldatban alkáliákkal, közönséges hőmérsékleten nehezen, melegitve könnyen cantha-

ridin-savas sóvá alakul.

Alkohollal nedvesitett cantharidin már hidegen is könnyen oldódik alkáliákban.

Methyljodid és methylalkoholos kálilúggal melegitve cantharidinsavas dimethylestert ad.

A cantharidin aethylendiaminnal 40-50°C-on absolut alkoholban cantharidinsavas mono [β-aminoaethylamid]-dá, nyomás alatt 100°C-on két órai melegitéssel pedig amino-aethylcantharidinsavimid-dé és aethylen-cantharidinsavimid-dé alakul.

Ecetsavas közegben o-phenylendiaminnal $C_{16}H_{16}O_2N_2$ tapasztalati képlettel bíró vegyületté alakul.

Phenylhydrazinnal hatva a cantharidinre, a kisérleti feltételnek megfelelően cantharidinsav-mono-phenylhydrazid, vagy N-anilino-cantharidinsavimid keletkezik.

A cantharidin kémiai tulajdonságának ismertetése után vegyük sorra azokat az eljárásokat,amelyekkel az elporitott drógból cantharidint nyerhetünk.

Darst szerint 1/3 térfogat magnesiumoxiddal keverjük az elporitott cantharidest,vizet adunk hozzá és vizfürdőn megszáritjuk. Ezután kénsavval telitjük az oldatot és aetherrel ismételten kirázzuk. Az aetheres oldatokat egyesitjük ,vizzel mossuk,majd az aethert elpárologtatjuk. A kivonatot széndisulfid és alkohol keverékével zsirtalanitjuk. Ha nem elég tisztták a kristályok,akkor petrolaether és alkohol keverékével fejezzük be a tisztitást.

Dávid kétféle módszerrel állittat elő cantharidint,mégpedig: a kőrisbogár vizes kivonatát szárazra pároljuk. A maradékot forró szesszel vesszük fel,szűrjük és ismét szárazra pároljuk.A maradékot aetherrel kivonjuk, megszűrjük,majd az aethert elpárologtatjuk.A visszamaradt anyagot szesszel felvesszük,ismét megszűrjük és szárazra párologtatjuk. A szárazmaradék a cantharidin.

A másik módszer szerint a kőrisbogarat

SZTE Egyetemi Könyvtár SZEGED 14

kaliluggal és vizzel digerálják,főzik és kihülés után szűrik. A szüredéket nagy dyalizátorba teszik és a dyalizált barnás folyadékot kénsavval semlegesitik,majd kevés faszénnel besűritik. A sűrű anyagot,miután az esetleg feleslegben használt kénsavat bariumcarbonáttal megkötötték ecetaetherrel többször kifőzik. Az ecetaetheres kivonatokat egyesitik,bepárologtatják,a maradékot kevés alkohollal kimossák és végül az anyagot ecetaetherből átkristályositják.Ez a módszer a cantharidin nagybani előállitása.

Kisérletezésem során háromféle módszert dolgoztam ki a cantharidin előállitására.

Az exsiccatorban 40 gr. kiszáritott kőrisbogárport több órán át Soxhlet készülékben kivontam olyan oldattal,amely 200 gr.chloroformból és 2 gr. 25%-os sósavból áll. Huszonnégy óra múlva a kivonathoz még aethert adtam. Egy órai állás után szűrtem,elpárologtattam a kivonó folyadékot,a kivonatot benzin és alkohol elegyével mostam. Az igy nyert anyagot chloroformban oldottam és ebből kristályositottam ki a cantharidint. Dávid-féle vanilin-sósavas reakcióval azonositottam. A nyert cantharidin

0°29 gramm volt.

A másik módszeremnél ugyancsak 40 gr. porból indultam ki. A kivonást 1 gr.25%-os sósavat tartalmazó 250 gr. benzollal végeztem néhány órán át. Az igy nyert kivonatot szűrtem majd a benzolt Liebighűtős készülékkel különitettem el. A benzol utolsó részletét 60°C hőmérsékleten kénsavval száritott levegőárammal űztem el. A kivonatot petrolaether és absolut alkohol keverékével mostam, forró chloroformban oldottam, ledesztilláltam az oldószert majd exsiccatorban szárritottam ki a krsitályokat. Azonositás után mértem. Az igy nyert cantharidin 0°30 gr.volt.

A harmadik módszernél szintén 40 gr.drógporból indultam ki. Öt gramm 10% Ammonia jelenlétében 200 gr chloroformmal ráztam ki. A kirázást részletekben végeztem. A nyert rázadékokat szűrtem és szűrés után egyesitettem. A chloroformot ledesztilláltam és a visszamaradt kivonat egy részletét félretettem. A rázótölcsérben és a szűrőn maradt anyagot 1 gr 25%-os sósavat tartalmazó 50 gr chloroformmal lombikban mostam és állni magytam. Huszonnégy óra múl-

va Soxhlet készülékben kivontam majd szűrtem és a szüredéket ledestilláltam. A nyert anyagot az első részlettel egyesitettem, benzin és alkohol keverékével mostam és chloroformból kikristályositottam. A minőleges vizsgálatot a vanilin-sósavas reakcióval végeztem el. A kapott cantharidin 0°32 gr volt.

A három előállitási módszer közül ez utóbbi a leggazdaságosabb. Ennél az eljárásnál a kivonást két részletben végeztem. Először ammónia jelenlétében chloroformmal kiráztam a szabad cantharidint. A kötött cantharidint sósavval felszabaditottam és chloroformmal ezt is kiráztam. Az eredmény összehasonlitását lásdd a I.sz.táblázatban.

A negyedik kiadású magyar gyógyszerkönyv nem határozhatja meg sem a dróg,sem a hivatalos készitmények cantharidin tartalmát. A külföldi gyógyszerkönyvekgravimetrikus meghatározást irnak elő. A gravimetrikus módszereket az eljárás lényegét tekintve három csoportba oszthatjuk:
Kivonás szerves oldsózerrel;
Kivonás szerves oldószerrel alkália jelenlétében;
Kivonás szerves oldószerrel sav jelenlétében.
A kivonó módszerek közül megközelitő jó eredményt azok az eljárások adnak,amelyek a bogárból a szabad és a kötött cantharidint is kivonják. A kivonó módszerek tehát akkor szolgálják legcélszerűbben a gravimetrikus meghatározás céljait,ha a szerves oldószer savat tartalmaz és a kivonás részletekben történik.

Dolgozatommal kapcsolatban igen sok gravimetrikus értékmeghatározó módszert ismertem meg és végeztem velük tartalmi megahatározást.Ezek közül három eljárást részletesen ismertetek. Azért irom le e három eljárást részletesen,mert érdekes összehasonlitani,hogy az egymástól különböző módszerek milyen eredményt adnak.

Az ötödik kiadású német gyógyszerkönyv szerint a következőképen jártam el. 15 gr. bogárport egy 250 gr-os jólzáró,üvegdugós lombikban áztattam 24 órán keresztül egy olyan eleggyel,amely 2 gr 25%-os sósavból és 150 gr chloroformból állt.Áztatás után 100 gr. kivonatot szűrtem 12 cm átmérőjű,befödhető tölcséren keresztül,meghatározott súlyú lombikba . Ez a szüredék 10 gr Cantharis-nek felel meg. A chloroform tökéletes elűzése után 10 ccm petroleumbenzinnel ráztam ki a maradékot, majd tizenkét órán át állni hagytam. Ezután 5 ccm átmérőjű,100°C hőmérsékleten kiszáritott és petróleumbenzinnel átitatott szűrőn megszűrtem.Az oldhatatlan részt még négyizben 5-5 ccm petróleumbenzinnel ráztam és az egyes részleteket az előző szűrőn átengedtem. A szűrőt a lombikkal együtt száritóba helyeztem és 60°C hőmérsékletet meg nem haladó hőnél kiszáritottam. Száritás után a kristályokat olyan vizzel mostam,amely 10 ccm-enként 1 csepp ammoniumcarbonatot tartalmazott. A cantharidin krsitályokat acetonban oldottam és ebből krsitályositottam ki.

A bogárport azért áztattuk sósavat tartalmazó kloroformmal,hogy a szabad cantharidin mellett a drógban lévő alkáliákhoz kötött cantharidinsavas sót is elbontsuk és a szerves oldószerrel oldatba vigyük. Chloroform elpárologtatása után visszamaradt cantharidin nem tiszta. A dróg tartalmaz 12%-ban vajhoz hasonló zsirt amelynek egy részét a cantharidinnel együtt oldja a chloroform. Petróleumbenzinnel azért kezeltem,hogy a zsirt a cantharidin kristályoktól elkülönitsem.Hogy minél tökéletesebb legyen a zsirok eltávolitása, a szűrőn lévő oldhatatlan részt több izben petróleumbenzinnel ráztam ki. A száritásnál különösen ügyeltem arra,hogy a hőmérséklet 60°C-t meg ne haladja. A kiszáritott kristályok mosásánál azért használtam ammoniumcarbonatos vizet,hogy az esetleg még nyomokban jelenlevő zsirsavat közömbösitsem. További tisztitás végett acetonból többször átkristályositottam.

Egymástól függetlenül négy párhuzamos meghatározást végeztem. A kapott eredmény kielégitő, mert a vizsgált drógporok közelitőleg 0'8 % cantharidint tartalmaznak. A részletes eredmény a II. sz.táblázatban található.

R.Eder - Schneiter módszere szerint 10 gr kórisbogárport egy 200 ccm-es Erlenmeyer lombikban 100 gr benzollal és 1 gr 25%-os sósavval leöntöttem,néhány habkődarabot szórtam bele és a lombikot visszafolyó hűtővel ellátva 1/2 óráig vizfürdőn forraltam. Miután kihült,a hűtőt eltávolitottam és a folyadékból 18 cm átmérőjű száraz szűrőn 81 gr-ot néhány habkővel együtt pontosan meghatározott súlyú Erlenmeyer lombikba szűrtem.Benzolt azután óvatosan kb. 5 gr-ra bepárologtattam. A benzol utolsó részletét kénsavval szárritott levegővel,60°C-t meg nem haladó vizfürdőn teljesen elűztem.Amíg meleg maradékra 19 ccm petrolaether és 1 ccm absolut alkohol keverékéből 10 ccm-t öntöttem. Gyengén összeráztam,állni hagytam és 10 perc múlva a folyadékot vattapamattal ellátott tölcsérbe töltöttem. A lombikban maradt és esetleg a szűrőre jutott krsitályokat mosófolyadékkal addig mostam,mig a folyadék szintelenül csepegett le. Ezután a vattára jutott kristályokat kloroformmal a lombikban mostam. A chloroformot száraz levegőárammal elűztem,a maradékot lombikkal együtt exsiccatorban 12 órán keresztül száritottam és mértem.

A cantharidin kivonását R.Eder - Schneiter szerint benzollal végeztem. A sósavat azért adtam hozzá,hogy az alkáliákhoz kötött cantharidinsavat anhydriddé redukálva benzollal kivonhatóvá tegyem. A kivonást nem áztatással,hanem vizfürdőn való forralással végeztem. A habkődarabok az egyenletes forrást biztositják. A benzol párolgási veszteségét visszafolyó hűtővel akadályoztam meg. A benzol utolsó részletének az elpárologtatásánál kénsavval száritott levegőt használtam hogy a levegőben esetleg jelenlevő vizgőzt lekössem. A krsitályokat petrolaether és absolut alkohol elegyével tisztitottam. Az alkohol a jelenlevő gyantát választotta le. Petrolaetherrel zsirtalanitottam a cantharidint, mivel a petrolaetherben a zsirok jól oldódnak,a cantharidin pedig egyáltalán nem oldódik. Az átkrsitályositást chlorofromból végeztem el ami a cantharidin további tisztitását jelenti.

R.Eder - Schneiter módszerével négy meghatározást végeztem,minden esetben ugyanazon mennyiségű, 8 gr Cantharis pulvisból indultam ki.A meghatározások eredményét III.sz.táblázatban tüntetem fel,

Fischer és Ruess cantharidin gravimetrikus meghatározása azért érdekes, mert a cantharidin krsitályokat kaliumhypermanganattal tisztitatják. A cantharidin kivonása nem tökéletes mert a drógban levő kötött cantharidint nem szabaditatja fel savval. A módszer nem annyira jó, mint amennyire érdekes. 15 gr kőrisbogár port vontam ki 150 gr chloroformmal. A kivonatból 100 gr-ot egy meghatározott súlyú Erlenmeyer lombikba szűrtem. A chloroformot ledesztiláltam, a maradékot több izben petróleumbenzinnel kimostam majd a cantharidin krsitályokat káliumhypermanganát oldattal főztem. A kaliumhypermanganat feleslegét eltávolitottam, a keletkezett mangandioxidot hydrogénhyperoxiddal oldottam és után chloroformmal ráztam ki a cantharidint. A chloroformot elpárologtattam és a nyert tiszta cantharidint mértem.

A kaliumhypermanganat oxidálható anyagok jelenlétében könnyen redukálódik. A felszabaduló in statu nascens oxigen erősen oxidál:

$$2\ K\ Mn\ O_4 + H_2O = 2\ Mn\ O_2 + 2\ K\ O\ H + 3\ O$$

Fischer és Reuss a kaliumhypermanganatnak ezt a tulajdonságát használta fel a cantharidin kris-

SZTE Egyetemi Könyvtár SZEGED

tályok tisztitására. A felszabaduló oxigén elroncsolja a cantharidin mellett levő szerves vegyületeket. A reduktio következtében keletkezett mangandioxidot hydrogenhyperoxiddal oldjuk fel:

$$Mn\,O_2 + H_2O_2 = Mn\,/O\,H/_2 + O_2$$

A cantharidin leválasztását chloroformos kirázással végeztem. A meghatározások eredményét lásd a IV.sz.táblázatban.

Az egyes gravimetrikus meghatározó módszereknél az eredmények középértékét vettem figyelembe és ezen az alapon végeztem az összehasonlitást. Lásd az V.sz.táblázatot. Az értékmeghatározó eljárások közül az első kettő lényegileg hasonló. Eltérő a Fischer - Ruess módszere akik kaliumhypermanganattal tisztitatják a cantharidint. A legjobb eredményt az Eder - Schneiter módszerével értem el. Alacsonyabb értéket ad az ötödik német gyógyszerkönyv előirata. A legkisebb értéket a Fischer - Ruess módszere eredményezte.

Kisérletezésem során a festvény cantharidin tartalmát is meghatároztam gravimetrikusan. A meghatározáshoz szükséges festvényt a negyedik

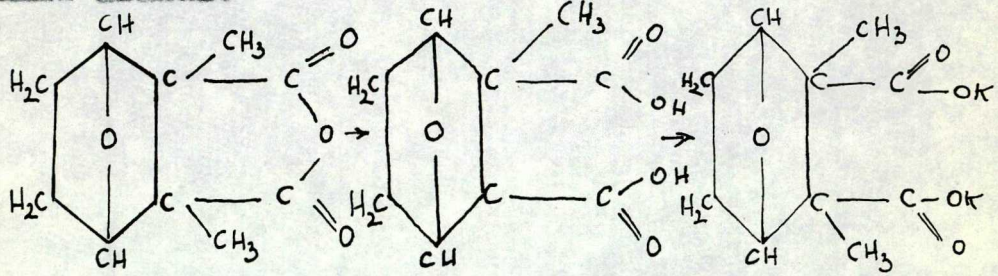
magyar gyógyszerkönyv előirása szerint készitettem el. A meghatározás a Kneip-féle egyszerűsitett módszerrel történt:
Egy 300 ccm-es Erlenmeyer lombikba beleméretem 150 gr kőrisbogár-festvényt és 15 gr 10%-os kalilug oldattal összekevertem. A festvényben lévő alkoholt vizfürdőn elűztem. A visszamaradt folyadékelegyet egy 250 ccm űrtartalmú rázótölcsérbe mostam. Ezután 15 ccm 25%-os sósavat adtam hozzá és 40 ccm petrolaetherrel alaposan összeráztam. A vizes réteget 500 ccm-es rázótölcsérbe engedtem. A visszamaradt petrolaetheres részt ismét összeráztam 100 ccm vizzel. A vizes réteget megint az 500 ccm-es rázótölcsérbe csurgattam. A vizes rázadékokat egymás után 30-30-20-20 ccm chloroformmal kiráztam. A chloroformos réteget egy ismert súlyú 200 ccm-es Erlenmeyer lombikban gyüjtöttem össze. A chloroformot vizfürdőn elpárologtattam és a chloroform nyomokat levegőárammal távolitottam el. A maradékot olyan mosófolyadékkal mostam, amelyet cantharidinnel telitett, egyenlő mennyiségű absolut alkoholból és petrolaetherből készitettem. Ezzel a mosófolyadékkal összeráztam és hűvös helyen 1/2 óráig állni hagytam. A mosófolyadékot ezután leszűrtem. A lombikba maradt kristályokat három

izben még 5-5 ccm mosófolyadékkal összeráztam és végül 5 ccm tiszta petrolaetherrel a szűrőt és a krsitályokat utána mostam. A szűrőre jutott krsitályokat chloroformmal mostam a lombikba,a chloroformot elűztem és a krsitályokat 60°-ot meg nem haladó hőmérsékleten megszáritottam. A exsiccatorban kihült cantharidin krsitályokat mértem.

A festvényhez azért adtam kálilúgot,hogy a cantharidint lekössem és a mellette levő egyéb szerves anyagokat elroncsoljam. A sósavval a lúg hatására keletkezett cantharidinsavaskaliumot bontottam el. Petrolaetherrel pedig a cantharidint kisérő zsirokat távolitottam el. Az egyesitett vizes rázadékból chloroformmal ráztam ki a cantharidint,mert a cantharidin chloroformban jól oldódik. A cantharidinnel telitett absolut alkohol és a petrolaether eleggyel tisztitottam a krsitályokat.Az absolu alkohol cantharidinnel való telitése azért lényeges,mert mig a petrolaether nem,az absolut alkohol jól oldja a cantharidint. Lényeges,hogy a rázadékot ugyanazon a hőmérsékleten hagyjuk állni,mint amilyen hőmérsékleten végeztük a telitést. Igy a meghatározandó cantharidin menynyisége nem változik.

A negyedik kiadású magyar gyógyszerkönyv előirása szerint készitett festvénnyel elvégzett meghatározások,közül négynek az eredményét a VI.sz.táblázatban közlöm. Minden alkalommal 150 gr festvényből indultam ki. Az eredmények %-os középértéke : 0°782 volt.

A cantharidin értékmeghatározásánál a meglevő különböző gravimetrikus meghatározó módszerek mellett kidolgoztam egy tririmetrikus módszert is, amellyel gyakorlati pontossággal lehet elvégezni a meghatározást. Tririmetrikus meghatározásom a cantharidin azon kémiai tulajdonságán alapszik, hogy az anhydrid vizes oldata kálilúggal főzve cantharidinsavas káliummá alakul:



cantharidin = [3-6 oxido 1-2 dimethylcyclohexandicarbonsav /1-2/] anhydrid. Ha a cantharidinre kalilúggal hatunk a végbemenő reakciónál a kalilúgnak egy bizonyos mennyisége a keletkező cantharidinsavval lép reakcióba. Az elhasznált kalilúg mennyisége a reakció lefolyását kifejező egyenlet segitségével kiszámitható:

$$C_8H_{12}O/COOH/_2 + 2\ KOH = C_8H_{12}O\ /COOK/_2 + 2H_2O$$

A kémiai egyenletek csak úgy lehetnek helyesek,ha az egyenlőség jelének egyik oldalán ugyanannyi és ugyanolyan atom áll,mint a másik oldalán. A kémiai változások alapvető törvényszerűsége ugyanis az anyagállandóságának elve. A kémiai egyenletből tehát a molekulasúlyokat ismerve,kiszámithatjuk,hogy a vegyületek milyen súlyviszonyok szerint hatnak,egymásra és milyen súlyviszony szerint keletkeznek egymásból. Ha grammolekulasúlynyi mennyiségek hatnak egymásra, akkor az egyenlet másik oldalán a keletkező vegyületek is grammolekulasúlynyi mennyisége keletkezik.Ismeretlen mennyiségű cantharidint grammolekulasúlynyi kaliumhydroxidot tartalmazó merőoldattal reagáltatunk,akkor az elfogyasztott merőoldat ccm-nek a számából a cantharidin mennyisége kiszámitható.

$$C_8H_{12}O\ /COOH/_2 + 2\ KOH = C_8H_{12}O\ /COOK/_2 + 2H_2O$$

214·112 112·215

2 l n KOH	214·112 gr.mol.s
1 l n KOH	107·056 "
100 ccm n KOH	10·7056 "
1000 ccm n/10 KOH	

10 ccm n KOH ..... 1°07056 gr.mol.s.
100 ccm n/10 KOH

1 ccm n KOH ..... 0°107056 "
10 ccm n/10 KOH

n factor 0°107056 gr $C_8H_{12}O$ /COOH/$_2$
/cantharidinsav/

n/10 factor 0°0107056 "

n/100 factor 0°00107056 "

A titrálással nem a cantharidin hanem a cantharidinsav mennyiségét határoztam meg, amelyből számitással a következő képlet segitségével számitottam ki a cantharidin mennyiségét:

$$a : c = x : b$$

$$x = \frac{a.b}{c}$$

ahol

a = cantharidin gr.mol.súlya

b = a titrálással nyert cantharidinsav gr.-ban

c = a cantharidinsav gr.mol.súlya

x = a cantharidin gr.-ban.

A titrálást állandó melegités mellett n/10 kaliumhydroxiddal végeztem phenolphtalein

indicator jelenlétében. A vegyfolyamathoz szükséges n/10 kaliumhydroxid elhasználódása csak addig tart,amig a reaktió befejeződik,azután a lombikban levő fölös kalilug az oldatot maradandóan pirosra szinezi. A titrálásánál elhasznált n/10 kalilug ccm-nek a számát megszoroztam a cantharidinsav faktorával és igy megkaptam a x cantharidinsav mennyiségét gr.-ban. A cantharidinsav mennyiségéből az ismertetett képlet segitségével számitottam ki a cantharidin mennyiségét.

A meghatározást elősz r tiszta cantharidinnel végeztem el. Egy 50 ccm-es Erlenmeyer lombikba bemértem 0°07 Cantharidin pulvis Merck-t. Hozzáadtam 5 ccm szánsavtól mentes lepárolt vizet és phenolphtalein indikatort. Büretából óvatosan csepegtettem hozzá n/10 kálilúgot,közben a lombikot állandóan melegitettem és rázogattam. A mérőoldatot addig adtam hozzá,amig az utolsó csepptől maradandóan pirosra szineződött az oldat. A vegyfolyamat lejátszódásához 6°86 ccm n/10 kalilugot használtam el. Az elhasznált mérőoldat ccm-nek a számát /6°86/ megszoroztam a

cantharidinsav faktorával /0°0107056/. A szorzás eredménye /0°0734/ egyenlő a képződött cantharidinsav mennyiségével.A cantharidinsav mennyiségéből a már ismertetett képlet segitségével számitottam ki a cantharidin mennyiségét úgy,hogy a cantharidin gr.mol.súlyát /196°096/ megszoroztam a titrálással nyert cantharidinsav mennyiségével /0°0734/ és elosztottam a cantharidinsav gr.mol.súlyával /214°12/. Az eredmény: 0°0672 egyenlő a talált cantharidin mennyiségével gr.-ban kifejezve.

Több meghatározást végeztem az itt részletesen ismertetett módon,melyek közül négy meghatározás eredményét a VII.sz.táblázatban foglaltam össze.

Összehasonlitva a kiindulási és titrálással talált cantharidin mennyiségét,azt tapasztaltam,hogy minden esetben kevesebbet találtam, mint amennyiből kiindultam. A különbség %-ban 1-4 határérték között mozgott.

Cantahris pulvis cantharidin tartalmát az általam kidolgozott módszerrel csak úgy lehet meghatározni,ha előzetes kivonást végzek. A drógban levő szerves anyagokkal a kalilug reagál /a szerves anyagokat roncsolja/,a drógban levő zsirokkal vegyületet alkot.A kalilug ezen tulajdonságát figyelembe véve érthető,hogy a drógpor cantharidin tartalma csak előzetes kivonás után határozható meg.

A dróg cantharidin tartalmát titrimetrikusan mérni olyan módon sikerült,hogy a cantharidint szerves oldószerrel kivontam a bogárból, zsirtalanitottam és a tiszta cantharidint megtitraltam.

10 gr.kőrisbogárport egy porcellán csészében 3 ccm alkoholos sósavval jól átnedvesitettem. Az alkoholos sósavat úgy készitettem,hogy absolut alkoholba száraz sósavgázt vezettem.A keveréket negyed óráig 50°C hőmérsékletet meg nem haladó hőnél állni hagytam és az alkoholt lehetőleg tökéletesen elűztem. Soxhlet készülékben 30 ccm petrolaether /50-75°C forrpontú/ és 50 ccm benzol elegyével két órán át tartós kivo-

násnak.vetettem alá.Kivonás befejezése után meghatározott súlyú Erlenmeyer lombikba 18 cm átmérőjű kiszáritott szűrőpapiron szűrtem a kivonatot. A benzolpetrolaether keveréket vizfürdőn ledesztilláltam. A kivonó folyadék utolsó nyomait levegőárammal űztem el. A maradékhoz 5 ccm absolut alkohol és 90 ccm petrolaether /50 - 75°C forrpontú/-ból készült elegyet adtam. A lombikot körkörösen rázogattam,hogy a cantharidin kristályokhoz tapadt zöldes szinű zsiradék könnyebben feloldódjék,majd 1/2 óráig hideg helyen állni hagytam.Ezután a mosófolyadékot 60°C hőmérsékleten száritott szűrőpapirosra töltöttem óvatosan,hogy x cantharidin krsitály ne jusson a szűrőre.A lombikban maradt kristályokat még háromszor 5 ccm petrolaether-alkohol eleggyel,a szűrőt pedig pipettából csurgatott 15 ccm mosófolyadékkal mostam. Ezzel az eljárással a zsiradék utolsó nyomait is sikerült éltávolitani.A szűrőre jutott kristályokat kloroformmal a lombikba mostam. A chloroform a cantharidint feloldja. A chloroformot azután száraz levegőárammal elűztem. A lombikban maradt canthari-

SZTE Egyetemi Könyvtár SZEGED 14

dinhez 5 ccm vizet adtam és phenolphtalein indikátor jelenlétében normál/10 kálimhydroxiddal titráltam. Az n/10 kálilugot cseppenként adtam a lombikban lévő anyaghoz és a vegyfolyamat lefolyását melegitéssel gyorsitottam. A reaktió befejeződését az oldatnak a lilás-vörös elszineződése jelezte. A négy meghatározás eredményét VIII.sz. táblázatban tüntetem fel. Minden egyes, a táblázatban feltüntetett meghatározásnál 10-10 gr Cantharis pulv.-ból indultam ki. A meghatározások középértéke: 0°07847 gr, tehát 0°7847 %-os eredményt étem el, ami teljesen kielégitő.

A IX.sz. táblázatban a Cantharis pulvis gravimetrikus értékmeghatározását összehasonlitottam a titrimetrikus meghatározással. Az ötödik kiadású német gyógyszerkönyv szerint végzett gravimetrikus értékmeghatározással jobb eredményt értem el, mint az általam kidolgozott titrimetrikus módszerrel. A gyakorlati élet szempontjából azonban az általam elért eredmény is teljesen kielégitő, mert a különbség csak -1°728 %, viszont a végrehajtása egyszerű.

Eder-Schneiter eljárása szerint végzett gravimet-

rikus meghatározással is jobb eredményt kaptam, mint a titrimetrikus eljárással. A különbség ebben az esetben -2'727 % volt. A különbség oka kisérleti hiba. Ugyanis a cantharidint nem lehet közvetlen titrálni, először ki kell vonni a drógporból és csak azután lehet titrálás alá vinni. Több fázisból áll a munkamenete, több a hibaforrás is.

Nem véletlen, hogy ellentétben az eddigiekkel a Fischer - Ruess eljárásával végzett gravimetrikus meghatározásnál 11'94 %-al jobb eredményt adott a titrimetrikus mérés. A különbség oka, hogy a Fischer és Luess módszerével csak a szabad, ezzel ellentétben a titrimetrikus méréssel minden esetben a szabad és a kötött cantharidin tartalom is meghatározható.

A festvény cantharidin tartalmát szintén csak úgy tudtam meghatározni,hogy a cantharidint elkülönitettem a festvény többi anyagától és a tiszta cantharidint titráltam 100 gr festvényt egy 200 ccm Erlenmeyer lombikba mértem 10 gr 10 %-os kalilúg oldattal összekevertem és az alkoholt vizfürdőn elpárologtattam. A visszamaradt folyadékot vizzel,maradék nélkül belemostam egy kb 200 ccm űrtartalmú rázótölcsérbe,10 ccm 25 %-os sósavval megsavanyitottam és 40 ccm petrolaetherrel összeráztam. A vizes réteget azonnal egy nagyobb űrtartalmú rázótölcsérbe engedtem. A visszamaradt petrolaetheres részt 100 ccm vizzel jól összeráztam és a vizes réteget a nagyobb rázótölcsérben az előző vizes folyadékkal egyesitettem. Ezután kétszer 30 és kétszer 20 ccm chloroformmal ráztam össze. A chloroformos rázadékokat egy 200 ccm-es Erlenmeyer lombikba gyüjtöttem.A chlorofommot vizfürdőn ledestilláltam és a chloroform nyomokat levegőárammal teljesen elűztem. Az igy nyert cantharidin kristályokat,90 ccm petrolaetherből /50 - 75°C forrpontú/ és 5 ccm absolut alkoholból készült eleggyel mostam.

A lombikot óvatosan rázogattam,majd mosófolyadékot egy 60°C hőmérsékleten kiszáritott szűrőpapirosra töltöttem,vigyáztam,hogy lehetőleg cantharidin kristály nem jusson a szűrőre. A lombikban maradt kristályokat még kétszer 5-5 ccm petrolaether-alkohollal és végül 5 ccm petrolaetherrel ráztam össze. A szűrőt pipettából csurgatott mosókeverékkel ismételten kimostam. A szűrőre jutott kristályokat chloroformmal a lombikba mostam. A chloroformot levegőárammal űztem el. A lombikban maradt cantharidint n/10 kalilúg-oldattal phenolphtalein indikator jelenlétében titráltam a már ismertetett módszerrel. A leirt módon nyert eredményeket a X.sz.táblázat tünteti fel.

A XI.sz.táblázatban a kőrisbogár-festvény gravimetrikus értékmeghatározások eredményét hasonlitottam össze a titrimetrikus eljárás eredményével. Az eredmény majdnem teljesen egyforma,mégis ebben az esetben 0°191 %-al a titrimetrikus eljárással értem el jobb eredményt.

A különböző gyógyszerkönyvek a Cantharis pulvis cantharidin tartalmát más-más százalékban irják elő. Igy a holland gyógyszerkönyv 0°5-0°6, az Egyesült Államok gyógyszerkönyve 0°6, az ötödik kiadású német gyógyszerkönyv 0°8, a hatodik 0°7, az ötödik kiadású svájci gyógyszerkönyv 0°6 % cantharidin tartalmat kiván. Ezzel szemben egyes gyógyszerkönyvek nem is határoztatják meg a dróg cantharidin tartalmát. Ilyen a negyedik kiadású magyar gyógyszerkönyv is.

Tapasztalatom az, hogy 0°5 - 0°8 % cantharidin tartalommal megelégszik az irodalom. Az általam kidolgozott titrimetrikus módszer és az elvégzett gravimetrikus meghatározások eredménye 0°7-0°8 % között mozgott. Tehát nemcsak a gyakorlati élet, hanem az irodalmi adatok kivánalmainak is megfelelnek az eredményeim. Az összes meghatározásom közelitőleg hasonló eredményt adott, nagy ingadozások az eredmények között nem voltak, ami mind a gravimetrikus, mind a titrimetrikus eljárás megbizhatóságát bizonyitja.

I.sz.Táblázat.

Cantharis pulvis mennyisége gr.-ban	A nyert cantharidin mennyisége gr.-ban	A nyert cantharidin mennyisége %-ban
40	0·29	0·725
40	0·30	0·75
40	0·32	0·8

II.sz.Táblázat.

Cantharis pulvis mennyisége gr.-ban	A talált cantharidin mennyisége gr.-ban	A meghatározások középértéke gr.-ban	Cantharidin mennyisége % -ban	A meghatározások középértéke %-ban
10	0°0798	0°07985	0°798	0°7985
10	0°0800		0°8	
10	0°0798		0°798	
10	0°0798		0°798	

III.sz.Táblázat.

Cantharis pulvis mennyisége gr.-ban	Talált cantharidin mennyisége gr.-ban	Meghatározások középértéke gr.-ban	Cantharidin mennyisége % -ban	Meghatározások középértéke % -ban
8	0°0640	0°0645	0°8	0°8067
8	0°0656		0°82	
8	0°0638		0°797	
8	0°0648		0°81	

IV.sz.Táblázat.

Cantharis pulvis mennyisége gr.-ban	Talált cantharidin mennyisége gr.-ban	Meghatározások középértéke gr.-ban	Cantharidin mennyisége % -ban	Meghatározások középértéke % -ban
10	0*0702	0*0701	0*702	0*701
10	0*0704		0*704	
10	0*07		0*7	
10	0*0698		0*698	

V.sz.Táblázat.

Meghatározó módszer	Kapott eredmény közép-értéke % -ban
D.A.B.V.	0°7985
Eder - Schneiter	0°8067
Fischer - Ruess	0°701

SZTE Egyetemi Könyvtár SZEGED 14

VI.sz.Táblázat.

Festvény mennyisége gr.-ban	Talált cantharidin mennyisége gr.-ban	Meghatározások középértéke gr.-ban	Cantharidin mennyisége % -ban	Meghatározások középértéke % -ban.
150	0°1173	0°1173	0°782	0°7820
150	0°1185		0°790	
150	0°117		0°780	
150	0°1164		0°776	

VII.sz.Táblázat.

Bemért cantharidin mennyisége gr.-ban	Elhasznált n/10 KOH mennyisége ccm-ben	n/10 KOH ccm-i szorozva faktorral = cantharidinsavval	Számított cantharidin mennyisége gr-ban	Bemért és talált cantharidin különbsége	
				gr.-ban	% -ban
0°07	6°86	0°0734	0°0672	-0°0028	-4°0
0°08	7°88	0°0844	0°0772	-0°0028	-3°5
0°09	8°90	0°0953	0°0872	-0°0028	-3°11
0°10	10°02	0°1073	0°0987	-0°0013	-1°3

VIII.sz.Táblázat.

Cantharis pulvis mennyisége gr.-ban	Elhasznált n/10 KOH menynyisége ccm-ben	n/10 KOH ccm-i szorozva faktorral, cantharidinsav	Számított cantharidin menynyisége gr.-ban	Talált cantharidin menynyisége %-ban	Meghatározások középértéke %-ban
10	8°02	0°0859	0°0786	0°786	0°7847
10	8°04	0°0861	0°0788	0°788	
10	7°98	0°0854	0°0782	0°782	
10	8°-	0°0856	0°0783	0°783	

IX.sz.Táblázat.

Gravimetrikus meghatározó módszerek	Gravi meghatározások középértéke gr.	A titrimetrikus meghatározó módszer	Titrimetrikus meghatározás középértéke gr.-ban	Grav.és titr.módszer közötti kül. gr.-ban	A különbség %-ban
D.A.B.V.	0·7985			-0·0138	-1·728
Eder-Schneiter	0·8067		0·7847	-0·022	-2·727
Fischer-Ruess	0·701			+0·0837	+11·94

X.sz.Táblázat.

Festvény mennyiség-gr.-ban	Titrálásnál elhasznált n/10 KOH ccm-ben	n/10 KOH ccm-i szorozva factorral = cantharidinsav	Számított cantharidin gr.-ban	Talált cantharidin %-ban	Meghatározások középértéke %-ban
100	8°02	0°0859	0°0786	0°786	0°7835
100	8°-	0°0856	0°0783	0°783	
100	8°-	0°0856	0°0783	0°783	
100	7°98	0°0854	0°0782	0°782	

XI.sz.Táblázat.

Gravimetrikus meghatározó módszer	Gravimetrikus meghatározás középértéke	A titrimetrikus meghatározó módszer	Titrimetrikus meghatározások középértéke gr.-ban	A grav. és titr. módszer közötti különbség gr.-ban	A különbség %-ban
Knepi-féle módszer	0°7820		0°7835	+0°0015	+0°191%

Összefoglalás.

Munkám célja az volt,hogy könnyen keresztülvihető mennyileges módszert dolgozzak ki,s igy a kőrisbogárpor és festvény értékmeghatározását lehetővé tegyem. A feladat megoldása nem volt könnyű,mert a cantharidin amphoter jellegű vegyület. Erős savakkal szemben bázisként,erős lúgokkal szemben pedig savként viselkedik.A titrimetrikus meghatározásnál az anhydrid savi kémhatását és azon tulajdonságát vettem alapul,hogy a cantharidin vizes oldatban cantharidinsavvá alakul.A cantharidinsav kalilúggal pedig cantharidinsavas kaliumot képez.A vegyfolyamathoz szükséges kaliumhydroxidot mértem és ebből számitottam ki a cantharidin mennyiségét.

A cantharidin értékmeghatározását az általam kidolgozott módszerrel könnyen és gyorsan el lehet végezni.Fontos,hogy akár a bogárporban, vagy valamilyen készitményben a cantharidin mellett szereplő minden más anyagot tökéletesen eltávolitsunk. Tehát a titrimetrikus értékmeghatározást csak tiszta cantharidinnek lehet elvégezni. A titrimetrikus eljárásnál majdnem ugyanazt

az eredményt értem el,mint a gravimetrikus úton történt meghatározásnál. A titrimetrikus értékmeghatározás tehát éppen olyan jó,mint az ismert gravimetrikus meghatározások. Nagy előnye az általam kidolgozott eljárásnak még az,hogy a kereskedelemben levő cantharidin esetleges hamisitását titrimetrikus értékmeghatározással pontosan, százalékban ki tudjuk mutatni,mert a titrálásnál ahány százalékkal kevesebbet kapunk száznál,annyi százalék idegen anyagot tartalmaz a cantharidin.

Tekintettel arra,hogy a cantharidin erős hatású szer,a leendő ötödik magyar gyógyszerkönyvben elő kell irni a Cantharis pulvis cantharidin tartalmát. A megadott százalék cantharidin tartalomra beállitott drógport szabadna csak raktáron tartani és a gyógyszerkönyvi készitményekhez felhasználni. Igy elérjük,hogy mindig állandó cantharidin tartalmú készitményeket szolgáltatunk ki.

Munkám befejezésekor hálás szivvel mondok köszönetet Dr. D á v i d L a j o s e.ny. r.tanár úrnak, a szegedi Gyógyszerészeti Intézet és Egyetemi Gyógyszertár igazgatójának, aki szakszerű és értékes tanácsaival mindig segitségemre volt.

Köszönetemet fejezem még ki Dr. N o v á k I s t v á n e.m.tanár, egyetemi fővegyész úrnak azért a szives érdeklődésért, amellyel a munkámat kisérte.

I r o d a l o m.

Dr.Dávid Lajos	Gyógyszerészet I-II-III.
Dr.Nagy Béla	Gyakorlati gyógyszerészet I.-II.
R.Eder és W.Schneiter..	A kőrisbogár cantharidin tartalmának meghatározása /Schweizerische Apotheker Ztg.1925./
Dr.Lipták Pál	Gyógyszerismeret.
Dr.Csipke Zoltán	Nem hivatalos gyógyszerek és vegyiszerek vizsgálata és használata.
Hager	Handbuch der pharmazeutische Praxis I-II.
Dr.Ernst Gilg	Kommentar zum Deutschen Arzneibuch VI.Ausgabe 1926.
Fischer R.és Reuss A...	A cantharidin meghatározása a kőrisbogárban. Pharmaz Ztg.Berlin 1936.
Beilstein	Organische chemie.
Brehm Alfréd	Az állatok világa.

Magyar Gyógyszerkönyv IV.
Német Gyógyszerkönyv V.
Német Gyógyszerkönyv VI.
Helvét Gyógyszerköny V.
Holland Gyógyszerkönyv V.
Egyesült Államok Gyógyszerkönyve X.

- + -

SZEGEDI TUDOMÁNYEGYETEM KÖNYVTÁRA
1574/1964
SZEGED