

AZ EFEDRIN AZONOSSÁGI VIZSGÁLATA ÉS FOTOMETRIÁS
MEGHATÁROZÁSA RÉZ(II)-KOMPLEXE ALAPJÁN

Gyógyszerészdoktori értekezés.

Írta



és a gyógyszerészdoktori cím elnyerése végett
a Szegedi Orvostudományi Egyetem Gyógyszerész-
tudományi Karához benyújtotta

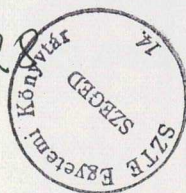
Dr. Stájer Gézáné, Szabó Angela

okleveles gyógyszerész
egyetemi tanársegéd

S z e g e d

1964.

B 5028

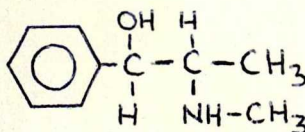


EG38

As efedrin ma is az egyik leghasználatosabb szimpatomimetikum. A tiasta alkaloidát 1887-ben először a japán *Nagaï* állította elő az *Ephedra vulgaris* (Eriogonaceae) növényből. Előállítását napjainkban többnyire szintetikus úton végzik.

As efedrin kémiaiilag 2-ecilamin-1-fenil-1-propenol, azaz szekunder amin és szekunder alkohol.

Képlete:



Azonosítására számos módszert dolgoztak ki.

A reakciók célszerűen az alábbiak szerint csoportosíthatók:

- 1./ Csoportosítási reakciók és színreakciók.
- 2./ Oxidáció, hidrazinhasadáson alapuló reakciók.
- 3./ Azonosítás nehézfémszűrővel.
- 4./ Komplexképződésen alapuló reakciók.

1./ Csapadékos reakciók és színesreakciók.

Schultz és Mayer [31] kalignostet (nátrium-tetrafenil-borát) alkalmas nitrogéntartalmú, gyógyszerként használt vegyületek, köztük az efedrin lecsapására. A reakció igen érzékeny és kvantitatív meghatározásra is alkalmas. Nátránya a kis szelektivitás. Egyes alkaloidok (atropin, brucin) és más vegyületek (norkain, azofen) is csapadékot adnak az említett reagenssel.

Schultz és Goerner [30] calignosttal (trifenil-ciano-bór-nátriummal) az efedrin gyengén ecetsavas oldatában alumínium-klorid jelenlétében csapadékot választottak le. Az alumínium-kloridnak a csapadék tömörítésében van szerepe.

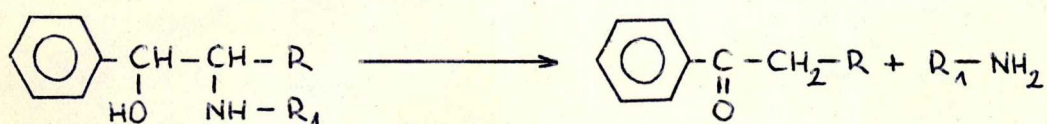
Hagasawa és Ohkuma [24] az efedrin lugos oldatát ninkhidrinnel melegítette. Piridin hozzáadása után ibolya színesedés lép fel.

Vógh és munkatársai [37] a Hagasawa-Ohkuma [24] és Wachsmuth [38] által ajánlott efedrin azonosítási reakció recepturái készítményekre való alkalmazhatóságát vizsgálták. A reagens alkalmazásakor efedrin jelenlétében dinátrium-hidrofoszfát és citromsavval pH 6-ra beállított közegben ibolya színesedés lép fel. A reakció nagy szelektivitású, és a recepturban gyakran alkalmazott anyagok (amidazofen, azofen,

etilmorfin, koffein, kodelin, kinin, papaverin, fenobarbiturál) jelenlétében is kiviteleshető.

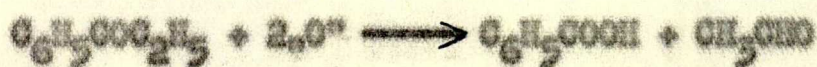
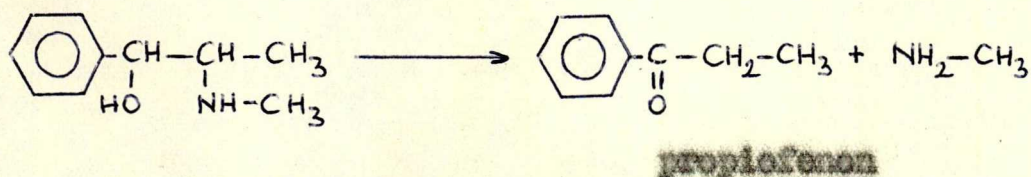
2./ Oxidáció. hidraminhasadékon alapuló aszonalis reakciók.

Aromás gyűrűt tartalmazó alkaloidok, melyek az aromás maghoz kapcsolódó szénlánc alfa helyzetében hidroxil, béta helyzetben aminos-csoportot viselnek, lúggal vagy savval hevítve ugyanevű hidraminhasadékat szenvednek:



ahol $\text{R}_1 = \text{CH}_3$ vagy H

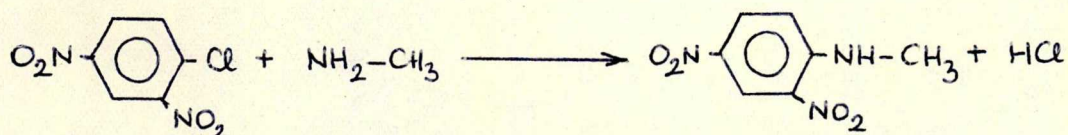
Efedrin esetében metilamin mellett propiofenon keletkezik. Utóbbi oxidálószerrel hevítve benzoesavra és acetaldehidre bomlik:



F e i g l és S i l v a [14] a vizsgálandó szimpatomimetikum-(efedrin)-tartalmú anyagot mikrokészcsőben nátrium-metabiszulfát ($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$) jelenlétében melegítette. A pirolitikus bomlás során keletkezett acetaldehidet a kémcső nyílására helyezett morfolin-nitroprusszid-nátrium-oldattal átnedvesített szűrőpapírral mutatta ki. Efedrin jelenlétében a szűrőpapíron kék színű folt jelenik meg. A folt intenzitása az efedrintartalommal arányos. Műcsozzal 5 gamma efedrin még kimutatható. A kimutatást etoxi és etilaminos csoportot tartalmazó vegyületek zavartják.

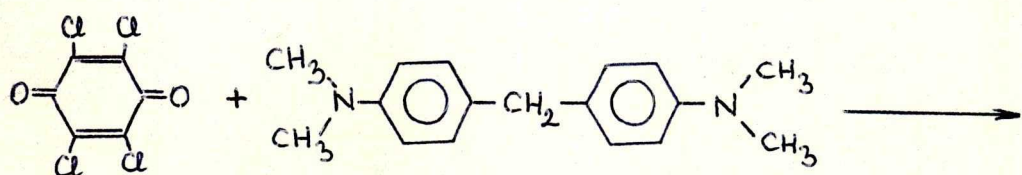
A reakció használhatóságát efedrintartalmú gyógyszerkészítményekben lévő efedrin kimutatására **S z ü c s** [35] vizsgálta. Megállapította, hogy a **F e i g l**-féle efedrinreakció számos receptorai készítménynél gyors és érzékeny efedrinkimutatást tesz lehetővé.

F e i g l, F. és **F e i g l, H.S.** [12] lúgos közegben végez hidraminhasítást. A keletkező metilaminat 2,4-dinitro-klórbenzollal kristályos, narancssárga színű dinitro-fenil-etilamin származékként választja le:



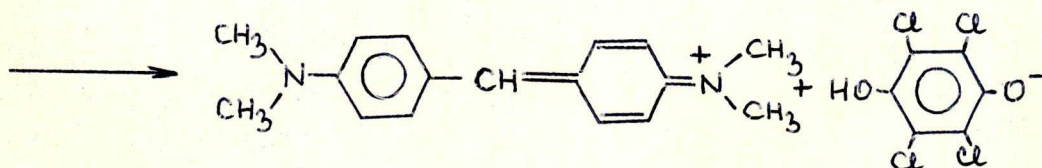
A származék vizsel nem elegendő organikus oldószerezrel kivenható. Éteres oldatban 5 gamma efedrin még kismutatható. Adrenalin nem szarar.

A G o l m a n t -féle [10] klóranil reakciót számos arenás vegyület, így az efedrin is adja. A vizsgálandó anyagot kénsavban kálium-klorát és sósavval melegítjük. A fejlődés miér hatására az efedrinből klóranil (tetra-kloro-p-benzokinnon) képződik, amely éterrel kivehető. Az éteres részecék egy cseppjét szűrőpapírra viessük, és tetranetil-p,p'-diamino-difenilacetán éteres oldatát cseppentjük hozzá. Az éter elpárolgása után kék szinű felt (kék szinű kinoidális szerkesztési festék) keletkezik:



klóranil

tetranetil-p,p'-diamino-difenilacetán



kék szinű, kinoidális festék

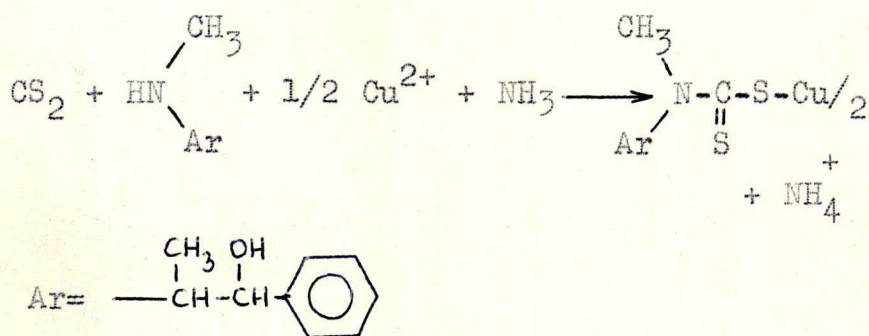
Szoros megjegyzéssel, hogy az efedrin ezt a reakciót gyengén adja, mivel a vegyület hasadásiánál kevés klóranil keletkezik.

S i v a d j i a n [33] a megkecsesített efedrin-oldatot hidrogén-peroxidtal oxidálja nátrium-klorid jelenlétében. Az efedrin mennyiségétől függően vörösből sárgáig terjedő színváltás lép fel. A reakció nem specifikus.

M a r t i n [20] a s i v a d j i a n -féle reakciót réz(II)-ion jelenlétében végzi el.

3./ Aszonosítás nehézfémvegyületekkel.

P e i g l és H a i n b e r g e r [13] az efedrint réz-ditiotarbanidjakként aszonosítja. Az efedrint aszén-diszulfidtal és réz(II)-tetramianszulfáttal reagáltatva a ditiotarbaninsav barna színné, vízben oldhatatlan réz-sója keletkezik:



A csapadékos reakcióelegyet benzollal fasszerásva a benzoles réteg barna vagy sárga színű lesz. Kimutatási határ: 2 gamma efedrin. Adrenalin jelenléte nem zavar. A reakciót szekunder alifás aminok és ciklikus szekunder aminok is adják.

Clarke és Williams [9] alkaloidák sósavas oldatához kálium-bismut-jodid reagenst adnak. A reagens hatására kristályképződés indul meg. Mikroszkóp alatt az efedrin jellegzetes elálló, tűs kristályai alapján azonosítható.

Ugyancsak kálium-bismut-jodidos mikrokémiai kómlést alkalmaz Caviechi-Sandri [4] is az efedrin azonosítására.

4./ Komplektképződéson alapuló reakciók.

As efedrinmolekula két asszimetriás szénatomot tartalmaz. Az oldalláncban lévő nitrogén és az oxigén térállása, valamint a szabad, donálható elektrongár következtében (Lewis-bázis!) komplektképzésre rendkívül hajlamos. Ezen tulajdonsága játszik szerepet komplektképzési reakciókon alapuló azonosításában.

A Lewis-féle elektroneelmélet szerint a



sav-bázis reakciókban (a komplexképződési reakciók is ilyenek!) egy vagy több koordinatív kovalens (datív) kötés jön létre az elektronszárakceptoroként működő sav, és az elektronszárakdonorként működő bázis között. Az elmélet szerint tehát savak mindazon atomok vagy ionok, amelyek az elektronszár befogadására képesek (elektronakceptorok). A Lewis-féle bázisokra viszont az jellemző, hogy szabaddonálható elektronszárral rendelkező atomokat tartalmaznak. Ilyenek például az oxigén, nitrogén és kén atomok. Az oxedrinbázis nitrogénjének és oxigénjének szabad elektronszárai miatt szintén Lewis-bázisnak tekinthető.

A komplex vegyületek képződésének Lewis-féle elméletéből következik, hogy egy polibázisos elektronszárakceptor kation (pl. a rész(II)-ion) a komplexben mindig centrálisan helyezkedik el, és körülveszi a bázisok, mint ligandumok. A komplexekben tehát mindig találunk egy savas jellemű centrális iont, és egy vagy több bázisos csoportot tartalmazó ligandumot. Ezek a komplexek annál stabilisabbak, minél inkább megközelíti a koordinatív kötés a kovalens jellegét. A Lewis-elmélet szerint tehát a koordinatív

kötés annál erősebb, minél erősebb a kationok savas és a ligandumok bázisos jellege. A komplexkötés erőssége természetesen még egyéb kvantummechanikai tényezőktől is függ.

Az efedrinre először H a g a i [23] által leírt rés(II)-sulfát-nátriumhidroxidos azoosonági vizsgálatnál centrális ionként a rés(II)-ion szerepel, melyet a több bázisos csoportot tartalmazó efedrin mint ligandum által körül.

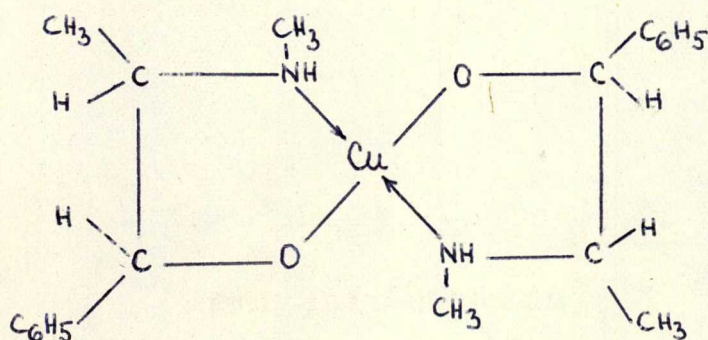
A H a g a i [23] által leírt reakciót C h e n és K a o [7] tetten általánosan ismertté. A reakció kivitelése a következő:

Efedrin vizes oldatához rés(II)-sulfát és nátrium-hidroxid oldatot adunk. Összerésés után a reakcióteleg mélyhék szinél lesz. A keletkezett komplex éterrel vértelbelya szinnél kérésheé. Az éteres rés(II)-komplex szine bizonyos ideig tartó állás után elszintelenedik.

A reakciót az efedrinnek minél a két antipárpárja (d;l; d pseudo;l pseudo) és két racém médesulata (dl;dl pseudo) adja. Az egyes isomerek éterben való oldódási mértéke azonban különbözé. Például a dl efedrin éteres rés(II)-komplexének szine világosabb, mint az l vagy a d médesulata reakciójánál kapott szin. A dl pseudo efedrin rés(II)-komplexe viszont nem oldódik éterben

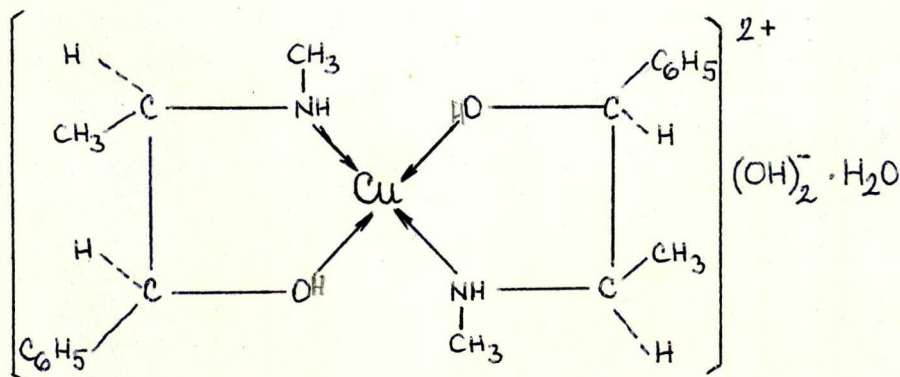
megadott koncentrációviszonyok mellett. Fehát a reakció alapján megvan néhány optikai antipód ill. racém módosulat kvalitatív elválasztásának lehetősége. Az identifikálás azonban csak tájékoztató jellegű. Szerzők a reakció pontos lefutását nem köslik. Feltevésük szerint a dl efedrin és a dl pseudo efedrin rés(II)-komplexe azonos szerkesztű. Véleményük szerint különbség csak az egyes komplexek fizikai tulajdonságaiban van.

As efedrin rés(II)-komplezával behatébban Földi és munkatársai [15] foglalkoztak. Megállapították, hogy rés(II)-szulfát és nátrium-hidroxid jelenlétében a d pseudo efedrin esetében vises közegben tipikus réskelát képződik, mivel a hidrogén-hid kötését létesítő hidroxilion hidrogénje fém-ionnal kicserélhető. A keletkezett vegyület nem-ionos jellegét analitikai adatokkal bizonyították. A d pseudo efedrin-rés(II)-kelát képződési sebessége és kristályosodási készsége Földiek szerint jobb mint a dl (racém) efedriné.



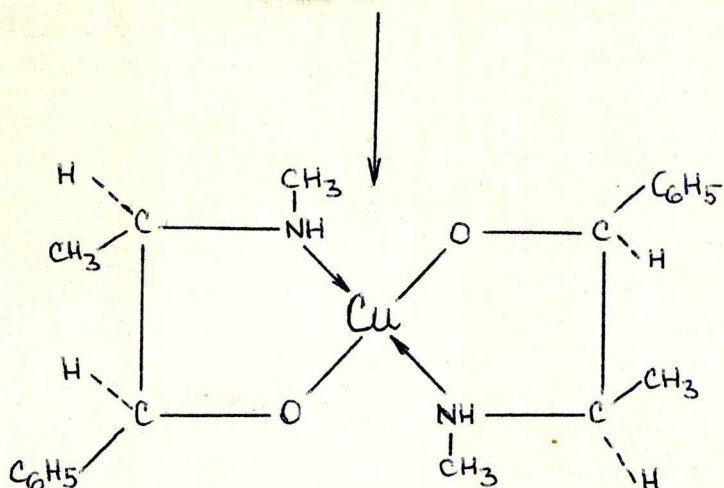
d-pseudo efedrin rés(II)-kelátja

Ugyanakkor a dl-efedrin nem képes kelátot, mivel molekuláján belül erős hidrogén-híd kötés jön létre. Ezért tipikus rés(II)-komplex keletkezik a vizes részben. Mince kizárva azonban annak a lehetősége, hogy egy olyan erős koordinációja centrális atom, mint a rés(II)-ion megfelelő körülmények között rés-kelátképződést idésszen elő a dl-efedrin esetében is. Mégis a dl-efedrin rés(II)-komplex kevésbé stabil, mint a d pseudo-efedrin-rés(II)-kelát és már hideg aceton hatására is gyorsan elveszíti ionosan kötött három molekula vizét, és egy tipikus kelátot ad az alábbi képletnek megfelelően:



dl-efedrin rés(II)-komplex





dl-efedrin sal(II)-kalcit

A különböző gyógyszerkönyvek, így a IX. Osztrák és az V. Svájci Gyógyszerkönyv is a réz(II)-szulfát-nátrium-hidroxidos vizsgálatot veszi fel azonosítási reakcióként, hasonlóan a XVI. Amerikai, a VI. Német, a IX. Szevjet és az V. Magyar Gyógyszerkönyv is ezt a reakciót alkalmazza, majd a komplexet éterral kioldja.

● 中国工业史话 ●

Célul tüntet ki az V. Magyar Gyógyszerkönyvben elő-
írt réz(II)-szulfát-nátrium-hidroxid-étteres aszennassági
reakció részletes vizsgálatait. Ezt az alábbi néhány
szempont is indokolja:

1./ A C h e n és K a o által leírt és az V. Magyar Gyógyszerkönyvbe felvett efedrin ozonossági reakció elvégzéséhez viszonylag nagy mennyiségű (20-25 mg) efedrin hidroklorid szükséges. Előnyösnek látszott megkísérelni

a kimutatás érzékenységeinek növelését.

2./ Tekintettel arra, hogy az efedrin rész(II)-
-komplexének összetétele az éteres kiválás körülményei-
től függően változik (7), időben nem állandó, célszerű-
nek látszott más kivonó anyagot keresni a reakció stabi-
litásának és érzékenységeinek növeléséhez.

Kísérleti rész.

As V. Magyar Gyógyszerkönyv az Ephedrinum hydrochloricum és az l-Ephedrinum hydrochloricum azonosítására egyaránt előírja a következő reakciót:

a.) Efedrin 0,02 g kőszívsógyt 1 ml vízben oldunk, majd az oldatot 3 csepp B-rész(II)-szulfát oldattal és 1 ml B-nátronlúggal elegyítjük. Az oldat ibolyaszínű lesz, egyenlő térfogatú éterrel összekeverve pedig az elkülönülő éter vörösbolya színű.

Mihez az azonosításhoz tehát a Ph.Hg.V. 20 mg, míg C h e n és K a o [7] 2,5-25 mg, M a r t i n [20] legalább 40 mg anyag felhasználását írja elő. Tekintve, hogy az alsó határértéktől megadott 2,5 mg efedrint éteres kiválasztással nem sikerült megbízható módon kimutatni, s a 25 ill. 40 mg efedrin felhasználását tulzottnak találtam, megkísértem a reakciót érzékenyebbé tenni. Éter helyett olyan kiváló oldószert kerestem, amelyben az efedrin rész(II)-komplex, (rész(II)-kelátja) jól oldódik, a választott oldószert a vízes fázistól elkülönül, és így az azonosítási vizsgálat gyorsan és megbízhatóan elvégezhető.

Számos oldószert kipróbálás után erre a célra legmegfelelőbbnek a n-butanolt találtam. Az oldószert kiválasztásának helyességét S e m e n c h e n k o és

Ш а к х а р о н о в [32] megállapítása is alátámasztja. Szerintük a különböző típusú komplexek legjobb oldószerei azok a folyadékok, amelyek dielektromos állandója nem túlságosan kicsi, és nem túlságosan nagy. Számos komplex legjobb oldószere az etilalkohol, az aceton és a hozzájuk közelálló dielektromos állandójú folyadékok.

Az etilalkohol (d.á. = 25,8) és az aceton (d.á. = 21,5) azonban jelen esetben kérésére nem használhatók, mert visszaelegyednek. Az éter viszont, amelyet a réz(II)-szulfát-nátronlúgos reakciónál keletkezett komplex kérésére eddig alkalmaztak, nem a legmegfelelőbb oldószer részben alacsony dielektromos állandója (4,4) miatt, részben pedig azért, mert a benne oldott komplex nem szinállandó. A n-butanol dielektromos állandója 19,2 - tehát elegendően magas - és vízben csak kis mértékben oldódik.

A kipróbált oldószereket a dielektromos állandók növekvő sorrendjében az I. sz. táblázat tartalmazza.

I. táblázat.

az efedrin rész(II)-komplexeinek oldódása
különböző oldószerekben.

Oldószer	Dielektromos Állandó (17)	Színezés
n-Hexán	1,88	ibolyás rózsaszín
Petroléter	1,90	ibolyás rózsaszín
Dekalin	2,13	ibolyás rózsaszín
Benzol	2,24	sárga
Aszéntetraklorid	2,25	halványkék
Toluol	2,30	ibolyás rózsaszín
Scéndisulfid	2,60	barna
Kilol	2,60	ibolyás rózsaszín
Etiléter	4,40	vörösbolya
n-Butilacetát	5,00	ibolyás rózsaszín
Kloroform	5,10	sötétkék
Etilacetát	8,60	ibolyáskék
Ciklohexanol	15,00	ibolyás rózsaszín
n-Butanol	19,20	ibolya
Aceton	21,50	—
n-Propilalkohol	22,20	ibolyáskék
Etilalkohol	25,80	—
Metilalkohol	31,20	—

n-Butanolban az efedrin rész(II)-komplexe részecsei
szerint megközelítőleg 1:6 arányban oldódik, éterben
lényegesen rosszabbul. Ennek alapján az V. Magyar Gyógy-
szertörvény által azonosításra előírt efedrin mennyiségét

éter helyett n-butanol alkalmazásával egytizedére sikerült csökkenteni, azaz 2 mg efedrin hidrokloridot minden esetben megbízhatóan ki tudtam mutatni.

As efedrin rés(II)-komplemnak színállandságát (stabilitását) éterbe és n-butanolba kirásva összehasonlítottam. Fotometriás mérések alapján azt találtam, hogy n-butanolban még 48 óra elteltével is állandó maradt a komplex színe, míg az éteres oldat már 12 óra alatt elhalványult, és vörösisbolyából rózsaszínbé ment át. E szin C h e n és K a o [7] vizsgálatai szerint bizonyos idő után teljesen eltűnik.

A n-butanol alkalmazásának további előnye a dl-efedrinnek a dl-pseudo-efedrintől való megkülönböztetési lehetősége. n-Butanolban ugyanis a dl-efedrin rés(II)-komplexe ibolya színnel oldódik, míg a dl-pseudo-efedriné kékesibolya színnel. A színmegkülönböztetés vizuális uton való biztos eldöntéséhez standard összehasonlító készítmények alkalmazása szükséges. Pulfrich-fotométerrel közvetlen megkülönböztetés lehetséges. A két készítmény abszorpciós görbéjét felvéve a dl-efedrin esetében 304 milimikronnál kaptam abszorpciós maximumot, míg a dl-pseudo-efedrinnél 330 milimikronnál.

A módosított reakció specificitásvizsgálata.

A recepturái készítményekben a II. táblázatban fel-
tüntetett, gyakran előforduló vegyületek az efedrin-
-rés(II)-szulfát-nátronlug-n-butanolos asonossági reak-
cióját nem savarják.

A vizsgálatok elvégzéséhez 0,10 g vizsgálandó anyo-
got 1 ml vízben, szükség esetén sav vagy lug hozzáadásá-
val oldottan. 2 ml R-nátronlugot, 5 csepp R-rés(II)-szul-
fát-oldatot és 1 ml n-butanolt adtam hozzá. Ugyanest a
vizsgálatot 0,02 g efedrin hozzáadásával megismételtam.
Az észlelt eredményeket a II. táblázat tartalmazza.

Megvizsgáltam továbbá, hogy a Formulas Normales Ed.IV-
ben szereplő "Pulvis asthmalyticus fortis" porkeverékből,
valamint a "Nasogutta ephedrini" és a "Nasogutta ephedrini
pro infante" készítményekből az efedrintartalom a készítmé-
nyekben szereplő egyéb anyagok elkülönítése nélkül kimutat-
ható-e.

A vizsgálatokhoz a porkeverékből 0,60 g-ot mértem le
és 2 ml vízben 3 ml R-nátronlug hozzáadásával oldottam,
majd 5 csepp R-rés(II)-szulfát oldatot és 1 ml n-butanolt
adtam a reakcióelegyhez.

A Nasogutta ephedrini és a Nasogutta ephedrini
pro infante-ből 1 ml-t használtam a vizsgálat elvégzéséhez.

Az elvégzett vizsgálatok azt mutatták, hogy az efedrin a n-butanolba kimosott rés(II)-komplex alapján mindhárom készítményből gyorsan és megbízhatóan kimutatható.

II. táblázat.

A vegyület neve	Ásallatás	Megjegyzés
Acifenokinolin	-	lúgos oldás után
Adrenalin	-	vizes fázis sötét színi
Amidosofen	-	
Asofen	-	
Bismut szubgallát	+	butanoles fázis ibolyavirág
Etilmorfin	-	
Fenacetin	-	vizes fázis sötét, majd barna csapadék válik le
Fenobarbiturál	-	
Isonicid	+	butanoles fázis barnás
Jódoklórozikinolin	+	butanoles fázis sárgás
Karbanid	-	
Koffein	-	
Laktóz	-	
Nátriumklorid	-	
Papaverin hidroklorid	-	vizes fázisban sűrűsödő csapadék
Prokain hidroklorid	-	
Proteineszt	-	vizes fázis sötét színi
Scimotamin	-	sósavas oldás után
Sulfadimetilpirimidin	-	
Sulfametiltiazol	-	
Teofillin	-	
Tetrakain hidroklorid	-	

- nincs változás, vagy az esetleges változás az efedrin-rés(II)-komplex butanolba való kimoshatóságát nem sávarja.

+ a bekövetkezett változás az efedrin rés(II)-komplexeinek n-butanolba való kimoshatóságát sávarja.

II. rész.

As efedrin fotometriás meghatározása rész(II)-komplexének extrakciója alapján.

As efedrin fotometriás meghatározására az irodalomban több módszer ismeretes.

1./ Meghatározás oxidó-redukción alapuló színreakciók segítségével.

2./ Indikátorsavakkal adott színes reakciótermékek kolorimetrlése útján.

3./ Meghatározás pikrilklorid és pikrinsavval adott színreakció alapján.

4./ As efedrin rész(II)-komplexének kolorimetrlése.

1./ Meghatározás oxidó-redukción alapuló színreakciók segítségével.

Wickström és Salvén [39] as efedrinsót tartalmú vizet oldathoz kálium-perjodátot, cink-kloridot és p-hidroxi-difenilt adtak. A hideg, tömény kénsavval megsavanyított reakcióelegyben négyórán állás után képződött színt 575 milimikron hullámhosszon fotometrlték.

Capone [3] a sivatjian-főle színreakciót [33] használja fel gyógyszerkészítményekben lévő efedrin

kolorimetriás meghatározására.

Fujimoto és Shinsuke [16] azt találták, hogy az efedrin alkoholos niaszidrin-oldattal pH 8-ra beállított közegben ibolyaszínű vegyületet képez, amely a vizes közegből csapadék alakjában kiválik. A képződött csapadékot anilalkoholban oldották, és 410 illetve 550 mμm-kronánál fotometrálták. Módszerükkel az efedrin-hidroklorid és az efedron-hidroklorid külön-külön meghatározható, mivel a képződött színes adduktumok különböző pH-értékeknél válnak ki vizes oldatból.

Celchovsky és Svobodová [5] fotometriás módszerrel dolgoztak ki nitrogéntartalmú organikus bázisok meghatározására. A vizsgálandó anyagot bórsav-oldat jelenlétében tetrazolibdát-foszforsavval lecsapták. A csapadékot Sn(II)-klorid oldatban sósav és néhány csepp réz(II)-szulfát oldat hozzáadásával oldották, majd a redukció eredményeképpen létrejött molibdenhék szinét az oldat alikvot részéből 875-ös szűrő mellett Pulfrich-fotó-méterrel mérték. 3 módszerrel több alkaloidra, köztük az efedrin is meghatározható.

2./ ~~inhibítoranyagokkal adott színes reakciótermékek~~ kolorimetriája

Masayoshi [21] szerint néhány szulfoftalein festék, így a bróztimolkek, a brózkrezolszöld és a brózkrezolbíbor dl-efedrinnel és metilefedrinnel laza, színes sószervi adduktumot képez. A képződött színes reakciótermék



diklóretilénnel vagy kloroformmal a vizes oldatból kirásható és kolorimetráálható. A mérés pontossága nagymértékben függ a pH-tól, az organikus és vizes fázis közötti megoszlási koefficienstől.

Thomais és Kotionis [36] ugyancsak indikátorsavakat, a bróm-timoláket, brómfenoláket, bróm-kresolsáldot használgák az efedrin fotometriás meghatározásához. A kapott szines, addíciós vegyületeket puffer alkalmazásával megfelelő pH-ra beállított közegből kloroformmal kirásák, és a kloroformos oldat színintenzitását fotometrálgák.

Gier-Dreven és Neffre [11] az efedrin metilnarancssal képezett szines, addíciós vegyületét kolorimetrálták kloroformos kirásás után.

A fölfelegben alkalmazott indikátorfesték kloroformmal nem rásható ki.

3./ Meghatározás pikrilklorid és pikrinsavval adott színreakció alapján.

Chatten és Fugle y [6] vízmentes efedrinbázist oldottak benzolban, és benzoles pikrilklorid oldattal reagáltatták. A 20 percig vízfürdőn melegített sárga színű reakcióelegyet 400 milimikronnál fotometrálták. A meghatározás nem specifikus. Efedrintartalmu orrcseppek és tabletták esetén az efedrin bázist felszabadították,

és bensólos kirásás után a fenti módon jártak el.

B a y e r [2] szerint az alkaloidák és a pikrinsav között nemvizes közegben (jégecetben) lejátszódó reakció egy addíciós vegyület képződéséhez vezet, amelynek színe kvantitatív fotometriás meghatározására alkalmas.

4./ Az efedrin rés(II)-sulfátjának kolorimetriálása.

S a k o t a és munkatársa [23] az efedrin vizes oldatához alkálikus rés(II)-sulfát oldatot és F o l i n -reagenset ad. (A reagens vízben oldott nátrium-vanadát, nátrium-molibdát, foszforsav és sósav elegyével melegítve, majd litium-sulfát és bróm hozzáadásával készül.) A képződött színt 660 milimikronnál fotometriásan mérik. Az efedrinhez hasonlóan reagálnak a fenolok, az N-metil-efedrin, a hogy-sav, a guanin és a xanthin. A módszer tehát nem specifikus.

H i w a c c, H i s h i m u r a és T o n e g a w a [25] ugyancsak alkálikus rés(II)-sulfát oldattal és F o l i n -reagenssel kombinálva fotometrálták a keletkezett színt.

C h e n és K a o [7] javaslatára C h i h -T u n g F e n g [8] alkalmazta a rés(II)-sulfát-nátronlúgos reakciót az efedrin kolorimetriás meghatározására. A keletkezett színes reakcióterméket éteres kirásás után határozza meg összehasonlító koloriméterben.

A módszer hibája, hogy az éterben az efedrin rés(II)-

-komplexe nem szinállandó, ahogy azt C h e n és K a o [7] is megállapította; valamint a komplex nem oldódik ki teljesen a vizes oldatból. Az éter eléggé illékony, így meghatározás közben az oldat betűsnyedhet.

Ugyancsak a rés(II)-szulfát-nátronlúgos reakciót alkalmazta S u m a n o v i c [34] az efedrin oldat és az "Ephetussin"-szirup meghatározására. A fotometriás méréshez F i s c h e r -elektrofotométert használt. A vizes oldatban képződött efedrin-rés(II)-komplemet a rés(II)-hidroxidtól centrifugálással választotta el. A csapadékról az efedrin rés(II)-komplexinak vizes oldatát - amely a rés(II)-szulfát és nátronlúg feleslegét is tartalmazza - kivettába ontotta, és 650 milimikronnál fotometrált.

S u m a n o v i c gyakorlatilag az "Ephetussin" szirup (Pliva) efedrintartalmának meghatározására alkalmazta módszerét. A készítmény efedrin mellett még amidasofént is tartalmaz. A jelenlévő efedrin hidrokloridból a bázist az alkalmazott lúggal szabadlá tette, majd éterrel Et isben kírústa. Az éteres fázisban lévő efedrint savas vízzel visszavárústa, és a meghatározást a fent leírt módon végezte el. A hosszadalmas előkészítés körűlményező teszi az eljárást, és számos hibalehetőséget rejt magában. Sumanovic nem küli az efedrin rés(II)-komplexinak abszorpciós görbéjét.

Sumanovic módszerét nem alkalmazta efedrintartalmu egyéb gyógyszerkészítmények: tabletták, injekciók, stb.

efedrin tartalmának meghatározására.

Értékelés.

A fotometriás módszerhez is előszerűnek mutatkozott az éter helyettesítése *n*-butanollal. Ezen tulajdonilag olyan módszer kidolgozására törekedtem, amely a centrifugálást és a többszöri kizsárolást nélkülözhetővé teszi. A rés(II)-hidroxid és az efedrin-rés(II)-komplex elválasztásának feltételei adva vannak, mivel a rés(II)-hidroxid és a rés(II)-szulfát szerves oldószerben gyakorlatilag nem oldódik, míg az efedrin-rés(II)-komplex vízben rosszul, *n*-butanolban pedig jól oldódik.

Az efedrin-rés(II)-komplex extrahálása szumanovic módszeréhez képest assal is előnyösebbnek látszott, hogy segítségével a rés(II)-hidroxid csapadékkal való együttleválás és az efedrin-rés(II)-komplexeinek a csapadékon való adszorbeálódása kiküszöbölhető, ill. csökkenthető.

Kísérleti rész.

a./ A reakcióhoz szükséges rés(II)-szulfát és nátronlúg mennyisége.

A



illetve a



reakcióegyenletek alapján számolva 0,01 g efedrin hidrokloridhoz 3,95 mg rés(II)-szulfát, azaz 0,047 ml R-rés(II)-szulfát oldat és 3,96 mg nátronlúg, azaz 0,0495 ml R-nátronlúg szükséges.

A komplexképződés biztosítására szükségesnek mutatkozott a számítottaknál több, azaz 100 mg efedrin hidrokloridhoz 0,7 ml R-rés(II)-szulfát oldat és 1,5 ml R-nátronlúg használata. Kisebb efedriamértékekhez is ilyen reagensmennyiségeket alkalmaztam.

b./ Abszorpciós spektrum felvétele.

Az efedrin-rés(II)-komplex abszorpciós görbéjének felvételéhez 50 mg efedrin hidrokloridot mértem le. Az anyagot portálcsőn át 25 ml-es ciszoltángós réschengerbe vittem, 10 ml víz hozzáadásával oldottam,

0,7 ml R-rés(II)-szulfát oldatot és 1,5 ml B-nátronug oldatot adtam hozzá. A reakcióelegyet vízzel 15 ml-re kiegészítettem és 10 ml n-butanolt, majd 1 g vízmentes nátriumsulfátot adtam hozzá, végül a rázóhengert bedugva tartalmát jól összeráztam. Az elkülönülő n-butanol ibolyássá válik.

A butanolos fázisból 5 ml-t egy pipetta végére gumicsődarabkával felerősített G_{F} -es jónai üvegcsőre lepon felcsívtam, és 1 cm-es kúvettába vittem.

A komplex abszorpciós spektruma Beckmann DU spektrofotométerrel felvéve az 1. ábrán látható görbét adta.

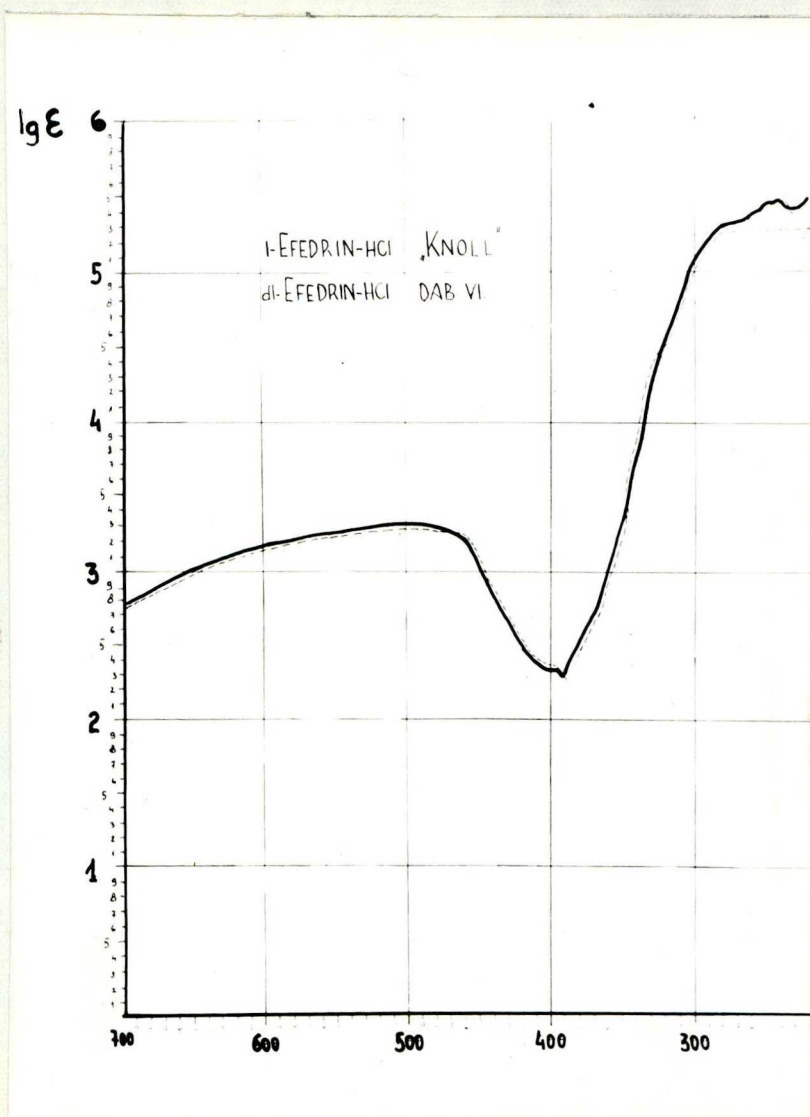
Az ábráról látható, hogy maximális fényelnyelés 254 milimikronnál az ultraibolya, és 904 milimikronnál a látható tartományban jelentkezik. Az abszorpciós görbe tehát két maximumot mutat.

A meghatározásokat látható tartományban 300 milimikronnál G_{F} -es színsűrű alkalmazása mellett Pulfrich fotométerrel végeztem.

A módszer kidolgozásához először meg kellett állapítanom az efedrin rés(II)-komplexének képződési körülményeit, vagyis a reakció függését a pH-tól, az időtől és a hőmérséklettől.

1. Ábra

Az efedrin-rés(II)-komplex abszorpciós görbéje.



----- l efedrin hidroklorid

----- dl efedrin hidroklorid



c./ Optimális pH meghatározása.

0,02 g efedrin hidroklorid mennyiségűket 10 ml vízben oldottak. Az oldatokhoz egyenlő mennyiségű -0,70 ml- R-rés(II)-szulfát oldatot és növekvő mennyiségben K-nátrionluget adtak. Az oldat pH-ját megmértek, és a különböző pH-a kialakult komplexet 10 ml n-butanolba ráztak ki. A butanolos rész színintenzitását fotometriánál mértek. A kapott extinkciókból következtetve a komplexképződés mértékére.

A pH méréséhez HMC 2513-as elektronos pH-mérőt használtak. A fotometrálist Pulfrich fotométerrel S_{50} -es színszűrő alkalmazásával 1 cm-es küvettában végeztek n-butanollal szemben. A kapott eredményeket a III. táblázat mutatja.

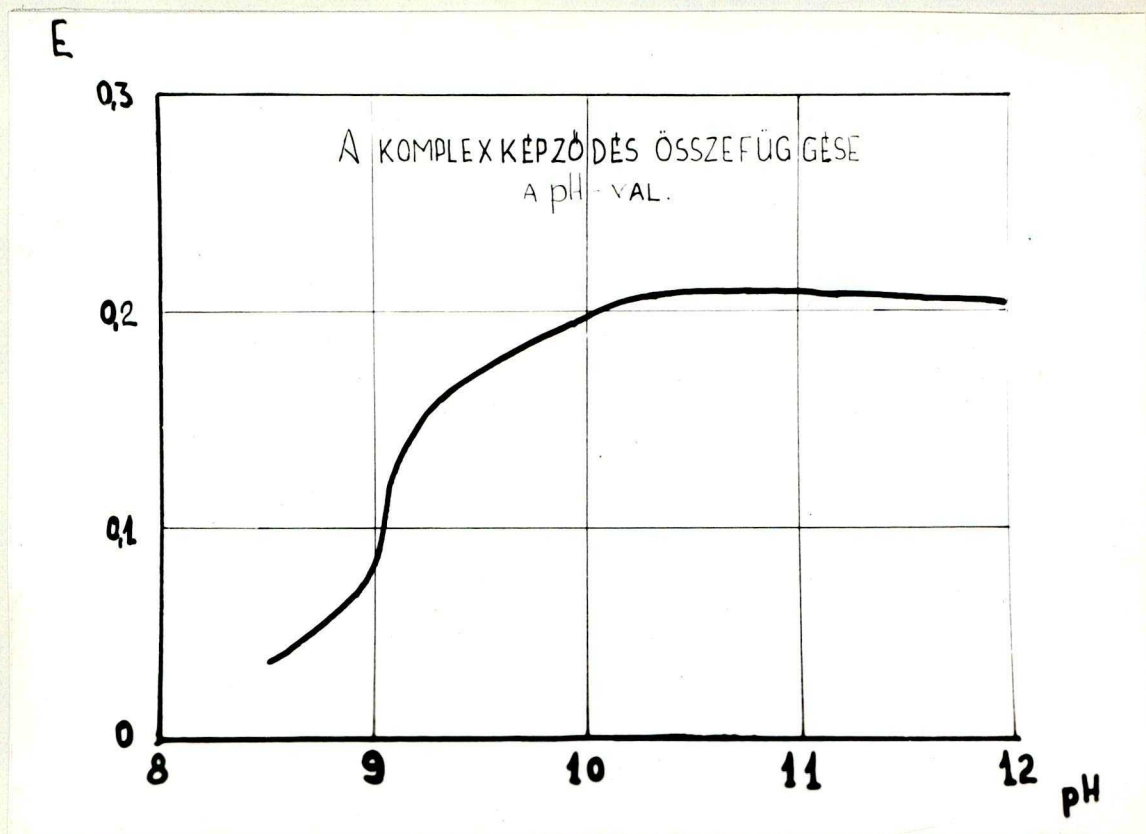
III. táblázat

Mért pH	D %	Mért extinkció
8,65	92,1	0,035
8,85	85,0	0,070
8,90	83,0	0,080
9,00	81,1	0,090
9,15	75,0	0,125
9,20	71,5	0,145
9,30	69,1	0,160
9,50	66,8	0,175
9,55	66,0	0,180
9,70	64,5	0,190
10,00	63,0	0,200
10,50	61,0	0,215
10,90	61,8	0,210
11,20	61,8	0,210
11,40	61,8	0,210
11,80	62,2	0,205

D = fényáteresztőképesség %-ban.

Az adatokat grafikusán ábrázolva a 2. ábrán látható görbét kaptam.

2. ábra



A 2. ábráról látható, hogy az efedrin rész(II)-komplexének képződése pH 10-nél éri el maximumát. pH 10 felett az extinkciók értéke állandó marad, ami az összes efedrin komplexessé alakulását jelzi.

d./ A komplexképződés összefüggése az idővel.

0,02 g efedrin hidrokloridot 10 ml vízben oldottam, majd 0,70 ml B-rész(II)-szulfát oldatot és 1,5 ml

B-nátronugot adtam hozzá. A képződött komplexet 10 ml n-butanolba rástam ki, és meghatározott idő elteltével a butanolos fázis színintenzitását 1 cm-es kúvettában Pulfrich fotométerrel S_{50} -es szűrő alkalmazása mellett n-butanollal szemben mértem. A kapott eredményeket a IV. táblázat mutatja.

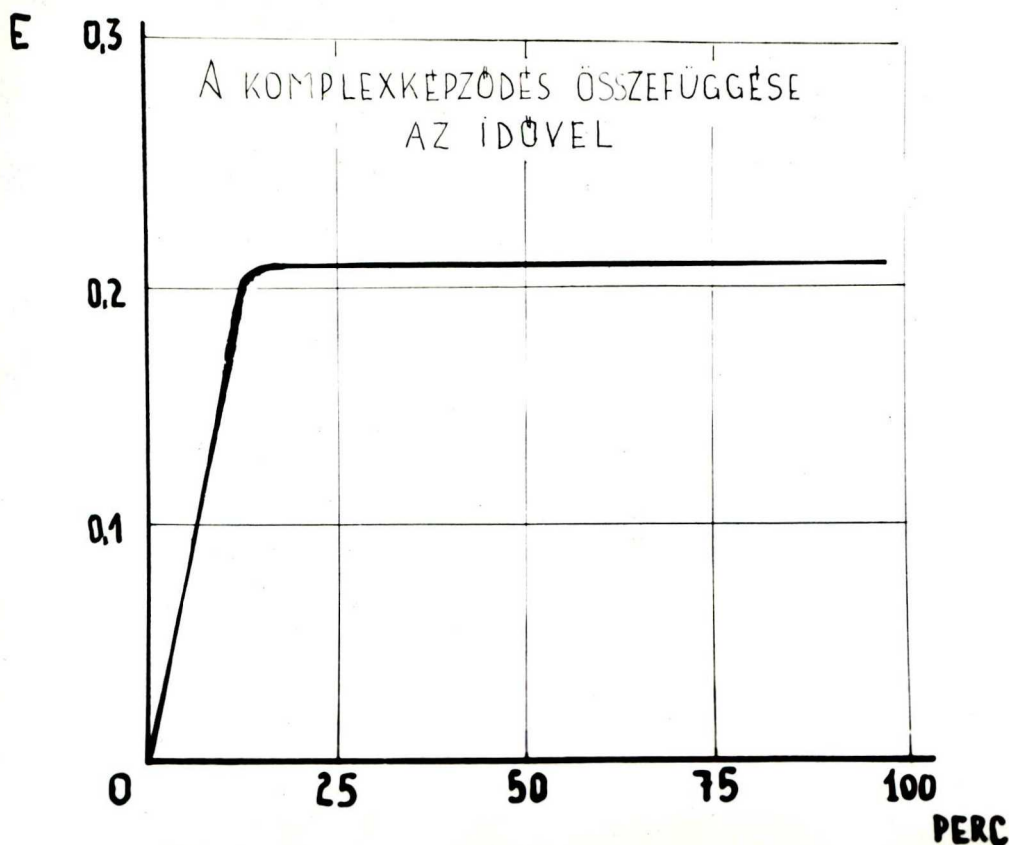
IV. táblázat.

A komplexképződés összefüggése az idővel.

Eltelt idő perc	Mért extinkció
5	0,210
10	0,210
15	0,210
30	0,210
45	0,210
50	0,210
60	0,210
70	0,210
100	0,210
300	0,210
360	0,210
24 óra	0,205
48 óra	0,200

Az adatokat grafikusán ábrázolva a 3. ábrán látható görbét kaptam.

3. Ábra



Látható, hogy a komplex teljes kialakulása 5 percnél rövidebb idő alatt végbemegy. (A fotometriás méréshez szükséges előkészítés legalább 5 percet vesz igénybe.) A keletkezett komplex még 48 óra múlva is stabil.

c./ A komplexképződés függése a hőmérséklettől.

0,02 g efedrin hidrokloridot 10 ml vízben oldottam, 0,70 ml B-rés(II)-szulfát oldatot és 1,5 ml B-nátronlugot adtam hozzá. A keletkezett csapadékot centrifugálással elválasztottam, és a vizes oldatot kontakt hőmérővel

adott hőfokra beállított elektromos vízfűrdőn felmelegítetten. A reakcióelegy 5 ml-ének szinintenzitását szobahőmérsékletre való lehűtés után Pulfrich fotométerrel 6₉₀-os szűrő alkalmazása mellett visszal szemből 1 cm-es küvettában mértem. A kapott eredményeket az V. táblázat mutatja.

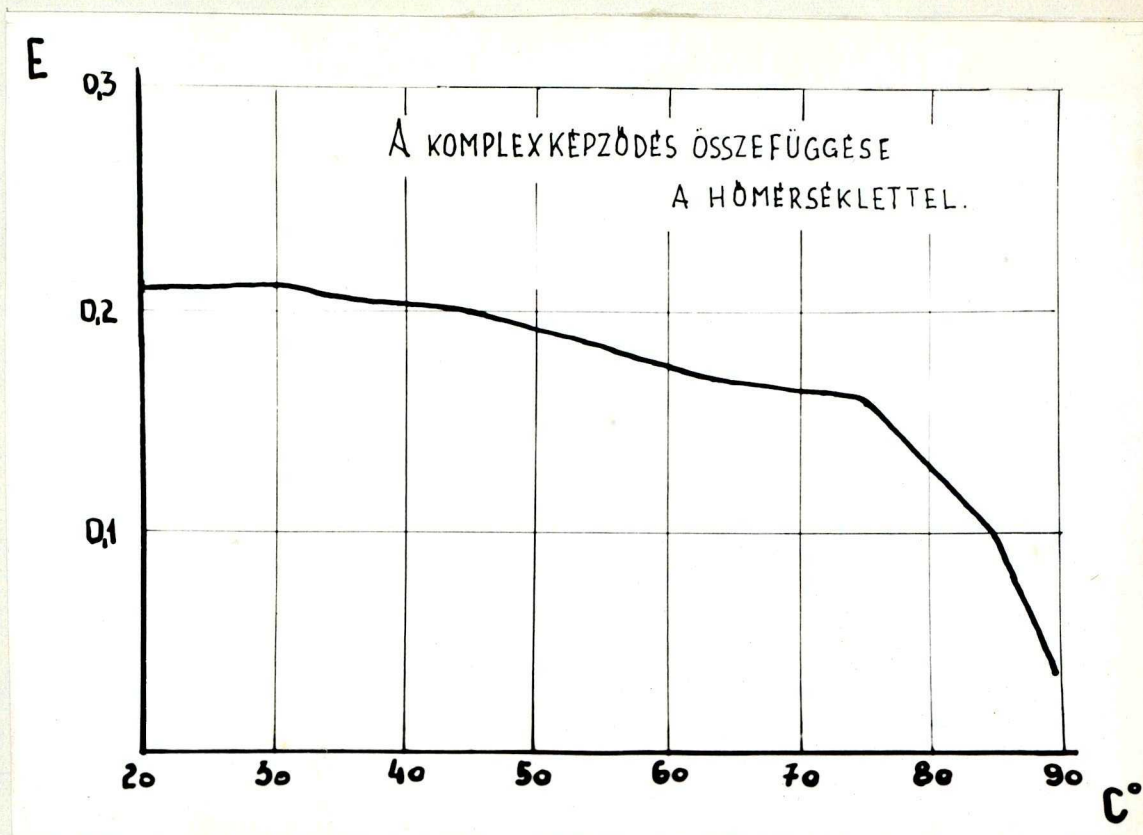
V. táblázat

A komplexképződés függése a hőmérséklettől.

Hőmérséklet °C	D %	Mért extinkció
20	61,8	0,210
25	61,8	0,210
30	61,8	0,210
35	62,2	0,205
40	62,2	0,205
45	63,8	0,195
50	64,5	0,190
55	66,8	0,175
60	67,8	0,170
70	69,1	0,160
75	69,1	0,160
85	81,2	0,090

Az adatokat grafikusán ábrázolva a 4. ábrán látható görbét kaptam.

4. ábra



Látható, hogy 40 C° emelkedő hőmérsékletig a keletkezett komplex stabilis. 40° feletti hőmérsékleten a komplex elbomlik.

Megállapítottam tehát, hogy a komplexképződési reakció 10-es pH mellett, szobahőmérsékleten (20 C°-on) 5 percen belül optimálisan végbemegy.

2./ A vizsgálatokhoz használt efedrin hidroklorid minősége.

A fotometriás vizsgálatokhoz DAB VI. minőségű dl efedrin hidrokloridot (Op.: 186°C) használtam.

A készítmény értékmeghatározását az V. Magyar Gyógyszerkönyv 137./ l-ephedrinum hydrochloricum cikkely 1./ pontja (tartalmi meghatározás) szerint, valamint nemvizes közegben perkloránsavas titrálással K e l l e r és W e i s s [18] szerint is elvégeztem.

Az V. Magyar Gyógyszerkönyv az efedrin hidroklorid meghatározására S c h u l c k és S z e g h s [29] rövidített alkaloida kirását követő titrálással módszerét írja elő. A módszer lényege az, hogy kis mennyiségű (0,03 g) alkaloida sából ammoniumhidroxiddal az alkaloidbázist felszabadítjuk és kloroformmal kirássuk. A reakcióelegy vastartalmát vízmentes nátriumsulfáttal megkötjük, és a kloroformos oldatot szirtalanított vattapamaton szűrőszalonnába szűrjük, amely horzsaakövet tartalmaz. A kloroform szűrt ledesztilláljuk. Az 5-10 ml-es maradékhoz ismert mennyiségű 0,02 n kénssavat csurgatunk és a kloroform maradékát vízfürdőn történő melegítéssel elűzzük. Végül a lehűtött folyadékban lévő sav feleslegét 0,02 n nátrionluggal visszatitráljuk. A végpont jelzésére 1-2 csepp l-metilvörös oldatot használunk. 1 ml 0,02 n kénssav 4,034 mg (lg 60572) efedrin hidrokloridot jelez.

Az V. Magyar Gyógyszerkönyvnek ezt a hivatalos

alkaloidmeghatározási módszerét pontossága és jó reprodukálhatósága miatt választottam ellenőrző mérések elvégzéséhez. A kapott eredményeket a VI. táblázat tartalmazza.

VI. táblázat

Efedrin hidroklorid meghatározása az V. Magyar
Gyógyszerkönyv szerint.

Bemérés mg	Talált mg	Talált %
28,80	28,72	99,71
38,30	38,16	99,64
28,90	28,89	99,97
29,80	29,79	99,98
30,80	30,77	99,90
28,80	28,91	100,38
33,20	33,15	99,86
29,10	28,91	99,35
29,00	28,91	99,69
37,10	37,19	100,24
közéérték:		<u>99,82</u>

K e i l e r és W e i s s [18] vizsgálatai azt mutatták, hogy az efedrin hidroklorid jégecetes közegben jégecetes perklórsavval vizuális végpontjelzés mellett is titrálható. A meghatározás kivitelezésére a következő előíratot ajánlják:

Analitikai pontossággal bemért 0,17-0,22 g efedrin hidrokloridot 60 ml vízmentes jégcetben enyhe melegítéssel oldunk. A kloridtartalom savaré hatásának kiküszöbölésére 10 ml 6 %-os jégcetes higany(II)-acetát oldatot adunk a reakcióelegyhez. Indikátorként 5 csepp 0,1 %-os jégcetes gencianibolya oldatot alkalmazunk. Az ibolyaszínű oldatot jégcetes perklórsavval kék színátcsapásig titráljuk.

1 ml 0,1 n jégcetes perklórsav mérőoldat 20,169 mg (lg 30468) efedrin hidrokloridot jelez.

A 0,1 n jégcetes perklórsav mérőoldatot Murányi [22] szerint kálium-hidrokarbonátra állítottam be.

Riek [27] vizsgálatai szerint az efedrin melegítéssel történő oldáskor részleges acetilálódást szenved. Ez azonban nem befolyásolja az indikátorátcsapás élességét.

A higany(II)-acetát az oldatban lévő klorid ionokkal disszociálatlan higany(II)-kloridot képez, miközben egyenértékű acetát-ion megy oldatba:



A nemvizes titrálással kapott eredményeket a VII. táblázat mutatja.

A felhasznált készítmény tehát analitikai célokra megfelelő.

VII. táblázat

Efedrin hidroklorid meghatározása nemvises közegben.

Bemérés mg	Talált mg	Talált %
218,5	218,4	99,97
210,9	210,8	99,93
212,7	212,8	100,06
206,0	206,1	100,04
173,9	174,4	100,30
173,2	173,1	99,95
173,2	173,2	99,97
173,9	174,0	100,03
Középérték:		<u>100,02</u>

c./ Kalibrációs görbe felvétele.

A kalibrációs görbe felvételénél az efedrin hidroklorid növekvő mennyiségeihez az abszorpciós spektrum meghatározásánál megadott sorrendben, azonos mennyiségben és módon adtam a reagenseket. A méréseket Pulfrich-fotométerrel λ_{590} -es színszűrő alkalmazása mellett 1 cm-es kivettában n-butanollal összehasonlítva végeztem.

A kapott eredményeket a VIII. táblázat mutatja.

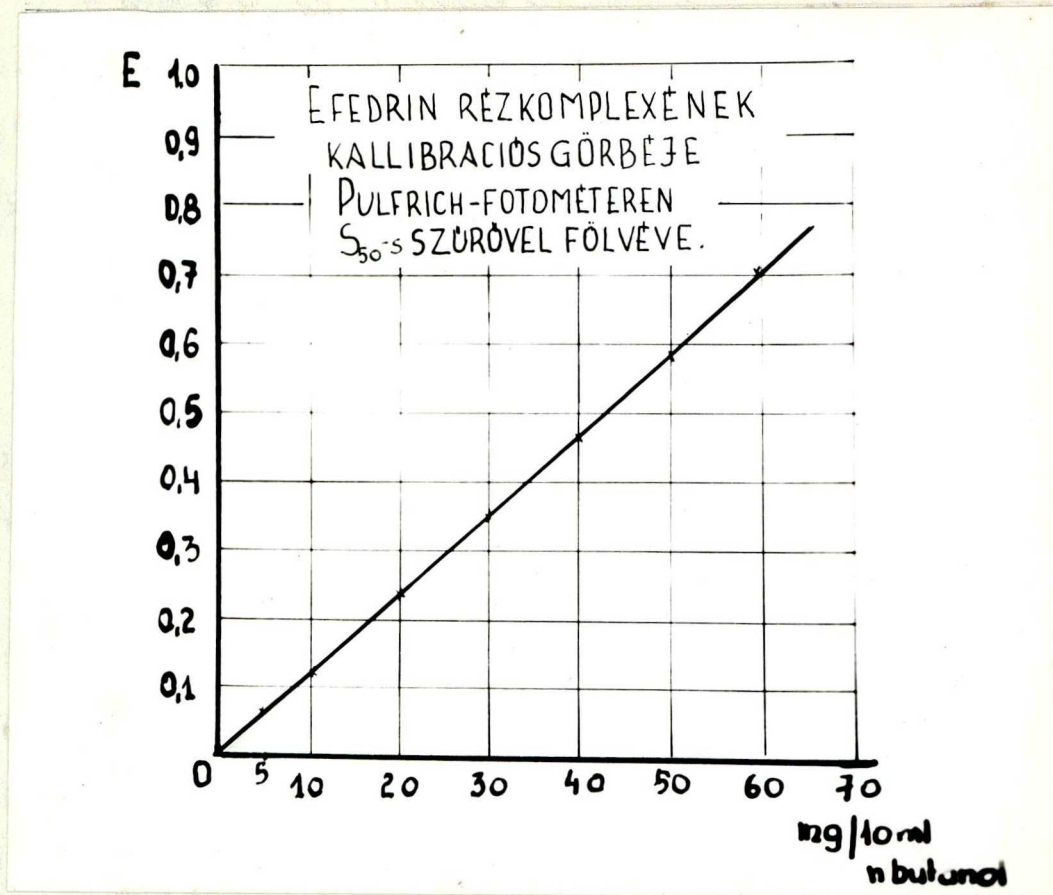
Az adatokat grafikusán ábrázolva az 5. ábrán látható görbét kaptam.

VIII. táblázat

Benyomás mg	D %	Extinkció	Extinkció középérték	Abszorpciós viszony
5		0,060		
10	76,8	0,110 0,115 0,120	0,115	86,9
15	66,8	0,170 0,175 0,180	0,175	85,7
20	58,1	0,230 0,235 0,240	0,235	85,1
25	51,2	0,290 0,295 0,300	0,290	86,2
30	44,8	0,340 0,350 0,350	0,350	85,7
35	38,9	0,400 0,410 0,420	0,410	85,3
40	33,9	0,465 0,475 0,470	0,470	85,1
45	30,2	0,520 0,530 0,510	0,520	86,5
50	26,2	0,580 0,575 0,585	0,580	86,2
55	22,9	0,640 0,640 0,640	0,640	85,9
60	19,9	0,710 0,700 0,700	0,700	85,7
65	17,4	0,760 0,765 0,760	0,760	85,3
középérték:				85,81

Abszorpciós viszony: a különböző mg-benyomásoknak a megfelelő extinkciókkal nyert hányadosa.

5. ábra



Tehát a *n*-butanolba kiválasztott efedrin-rész (II) ⁶⁵-komplex fényelnyelése a Lambert-Beer törvény (10-70 mg közötti koncentrációk esetén) követi, így a módszer az efedrin hidroklorid fotometriás meghatározására a fent megadott határokon belül alkalmazható. Különös gondot kell vigyázni arra, hogy a reakciót és a mérést közel azonos szobahőmérsékleten végezzük, mert alacsonyabb hőmérsékleten a tiszta *n*-butanolos oldat megfagyhat. Ezt 1-2 csepp etanollal ki lehet küszöbölni.

Az efedrin hidroklorid Pulfrich fotométerrel való meghatározásához 1 cm-es kvettában dolgozva 30-50 mg

anyagmennyiség felhasználása optimális, ezért megkísérlet-
tem a kalibrációs görbét UVIFOT-spektrófotométerrel
ultraibolya tartományban 254 millimikron hullámhossznál
is felvenni. A mérések során azt találtam, hogy a komplex
fényelnyelése a látható tartományban felvett kalibrációs
görbének megfelelően követi a Lambert-Beer törvényt.

A 10 mg anyagmennyiség csökkentése ultraibolya tartományban
végezett mérésnél nem volt jelentősége.

Felmerült a kérdés, hogy az efedrin-rész(II)-komplexi-
nek egyszeri n-butanolos kírásása nátriumsulfátos ki-
sítás esetén elegendő-e a szükséges pontosság eléréséhez.
Igaz, hogy a reakcióelegy vízes részében egyszeri
n-butanolos kírásán után valamennyi visszamarad az efedrin
rész(II)-komplexből. Azonban ennek a mennyisége csupán
0,001 extinkció értéknek felel meg, azint azt a vízes
reakcióelegyből ismételt n-butanolos kírásással megállá-
pitottam.

A n-butanol kb. 6 B-ban oldódik vízben. A vízes
rész nátrium-sulfátos kicsátása után ez az érték annyira
kismértékű, hogy a fotometriás meghatározásánál már nem
okoz számottevő hibát.

B a b k e és P i l l i p o n k e [1] szerint
nagyobb mennyiségű kísérő elektrolit jelenlétében meg-
figyelhető, hogy a szerves oldószer "kicsátódik", azaz
csökken vízben való oldhatósága. Ez lehetővé teszi, hogy
az efedrin-rész(II)-komplex kivonása teljesebb legyen, mert

assal, hogy a szerves oldószor oldhatósága a vizes fázisban csökken, egyúttal csökken a komplex vízben való oldhatósága is.

Az efedrin fotometriás meghatározása
gyógyeszköztáblákban.

1./ Az efedrin meghatározása "Epharit" tablettában.

Az "Epharit" tabletta (Chinoin) 0,05 g efedrin hidrokloridot tartalmaz.

A meghatározáshoz 20 tablettát elporítottam, 1 tabletta átlagsúlyát megállapítottam, ez 0,2309 g volt. A kapott port 30 percig 60 fokon szárítottam. Az így előkészített anyagból 20-60 mg efedrin hidrokloridnak megfelelő mennyiségeket mértem le analitikai pontossággal, és portálcsér segítségével 25 ml-es becséztett, csiszolt-dugós részéngerbe vittem. 10 ml vizet adtam hozzá, és a részénger tartalmát dugójával elzárva erősen összeráztam. 0,7 ml R-rész(II)-szulfát oldat és 1,5 ml R-nátrion-lug hozzáadása után a reakcióelegyet visszal 15 ml-re kiegészítettem, 10 ml n-butanollal és 1 g vízmentes nátriumsulfáttal elegyítettem, majd ismét összeráztam. Az elkülönülő n-butanolos részből 5 ml-t pipetta végére gumicsődarabkával felerősített 0₂-es jénai üvegcsűrőlepen felcsívtam, és 1 cm-es küvettában Pulfrich fotométerrel

S_{50} -es színsűrű alkalmazása mellett n-butanollal összehasonlítva fotometrián. A kapott eredményeket a II. táblázat tartalmazza.

II. táblázat

Fotometriás efedrinmeghatározás Spherit tablettában.

Bevitel g	Számított efedrin HCl mg	D %	Extinkció	Talált mg	1 tabl.-ban talált ható- anyag mg
0,0856	18,5	62,2	0,205	17,6	47,5
0,1432	31,0	43,1	0,345	29,6	47,7
0,1840	39,8	36,2	0,440	37,8	47,4
0,2392	51,8	28,2	0,580	49,8	48,1
0,2715	58,8	21,9	0,660	56,6	48,1
Középérték:					<u>47,76</u>

A meghatározás előnye, hogy széndioxidosok mellett nincs előzetes kivétel nélkül keresztalvízhető. A meghatározás pontossága a Gyógyszerkönyv által az Spherit tabletta megadott hibahatáron belül van.

Hasonlítási eljárások.

Az efedrintartalmú tabletták nevezetes titrálásánál a vehikulumban jelenlévő gyengén bázisos anyagok, pl. stearinsavak, stb. savnak. Ilyen esetekre is alkalmas módszert dolgozott ki P i f e r és W o l l i s c h [26]

a tabletta efedrintartalmának meghatározására. Eljárásuk a következő:

Az elporított átlagnintából leöntött 0,17 g körüli mennyiséget 50-60 ml jégecetben enyhe melegítéssel oldanak. A lehűtött reakcióelegyet 5 csepp 0,1 %-os gencianáibolya indikátor jelenlétében 0,1 n jégecetes perklorésv mérőoldattal színátcsapásig titrálják. Ezt a savaró bázisos anyagokra fogott mérőoldatmennyiséget nem vesszük figyelembe. Ezután a reakcióelegyhez 10 ml 6 %-os jégecetes higany(II)-acetát oldatot adnak a klorid-ionok savaró hatásának kiküszöbölésére. Az ismételten ibolyassínűvé változott oldatot színátcsapásig titrálják. A második titrálásnál fogott perklorésv mennyisége az efedrin hidroklorid mennyiségével egyenértékű. E módosított az Sphert tabletta efedrin hidroklorid tartalmának meghatározására alkalmaztam. A kapott eredményeket a X. táblázatban tüntettem fel.

A fotometriás eljárásnál és a nemviszes titrálásnál 1 tablettában talált hatóanyag közel megegyező mennyiségű.

I. táblázat

**Epherit tabletta efedrintartalmának meghatározása
nemvises közegben.**

Bemérés g	Számított efedrin HCl mg	Talált mg	1 tabl.-ban talált ható- anyag mg	Hibérés 0,05 g-tól mg
0,7914	171,4	163,3	47,6	- 2,4
0,7893	171,0	163,9	47,9	- 2,1
0,8942	193,6	185,7	48,0	- 2,0
0,7918	171,5	164,8	48,1	- 1,9
0,8147	176,4	168,8	47,8	- 2,2
0,7923	171,6	163,3	47,6	- 2,4
0,8105	173,5	167,1	47,6	- 2,4
0,7831	169,6	162,5	47,9	- 2,1
Középtérték:			<u>47,81</u>	

2./ Az efedrin meghatározása "Epherit" injekcióban.

Az "Epherit" injekció (Chinoin) 0,05 g efedrin
hidrokloridot tartalmaz 1 ml-es ampullánként.

A meghatározáshoz a felbontott ampullából 20-30 mg
efedrin hidrokloridnak megfelelő mennyiséget mérten le kis
főspohárba, és vízzel csiszolt dugós részöngörbe mostan.
Továbbiakban az 1./ pont alatt leírtak szerint (42. oldal)
jártam el. A meghatározások eredményeit a XI. táblázat
mutatja.

XI. táblázat

Potenetriás efedrinmeghatározás Epherit
injekcióiban.

Bemérés g	Számított efedrin HCl mg	D %	Extinkció	Talált mg	1 ml-ben lévő menny. mg
0,4050	20,3	59,0	0,230	19,7	48,6
0,6080	30,1	45,8	0,340	29,2	48,5
0,7210	36,1	38,3	0,415	35,6	49,4
0,7800	39,0	35,5	0,450	38,6	49,5
0,7990	40,0	33,9	0,470	40,3	50,4
0,8790	44,0	30,1	0,520	44,6	50,7
1,0280	51,4	25,2	0,580	49,8	48,4
1,1250	56,3	22,4	0,650	55,8	49,6
1,2100	60,5	19,9	0,700	60,1	49,7
Közéérték:					<u>49,42</u>

összehasonlító mérések.

Az "Epherit" injekció efedrintartalmát nemvizes közeg-
ben végzett titrálással is megállapítottam. 10 ampulla
átlagsintájából 150-170 mg efedrin hidrokloridnak megfe-
lelő mennyiséget mértem le 150 ml-es Erlenszeyer lombikba.
A leért mintát vízfürdőn száraúra pároltam. Továbbiakban
az f./ pont szerint (35. oldal) jártam el. Eredményeimet
a XII. táblázat tartalmazza.

XII. táblázat

Ephedrit injekció efedrintartalmának meghatározása
nemviszes közegben.

Barátás g	Számított efedrin HCl mg	Talált mg	1 ml-ben talált hatóanyag mg	Htérés 0,05 g-tól mg
3,024	151,2	149,8	49,5	- 0,5
3,256	162,8	159,5	49,0	- 1,0
3,165	158,3	158,2	50,0	—
3,332	166,6	165,1	49,6	- 0,4
3,054	152,7	152,2	49,8	- 0,2
3,013	150,7	150,9	50,1	+ 0,1
Középérték:			<u>49,66</u>	

3./ Hasonútta ephedrin (Fóho IV.) vizsgálata.

A készítmény összetétele a következő:

Natrium chloratum	<u>0,96 g</u>
Ephedrinum hydrochloricum	<u>0,10 g</u>
Mucilago tragacanthae	<u>3,0 g</u>
Aqua destillata	<u>24,10,0 g (6,8 g)</u>

Eis főszőphárba analitikai pontossággal 20-60 mg
efedrin hidrokloridnak megfelelő mennyiségű készítményt
mérték le. A főszőphár tartalmát vízzel 25 ml-es csi-

szoldugós részébe mostan. A továbbiakban az 1./-ban leírtak szerint (42. oldal) járton el azsal az eltéréssel, hogy a n-butanolos kírásás után 10 percig várton. Ennyi idő szükséges ahhoz, hogy a n-butanolos rész teljesen feltisztuljon. Casserázás után a tragakanta egy része a felső, butanolos fázisba kerül. Ledlepedést részegítés elősegíti. A kapott eredményeket a XIII. táblázat tartalmazza.

XIII. táblázat

Fotometriás efedrinmeghatározás

Kasogutta ophedrini-ben.

Refrakcs	Számított efedrin 100 mg	D N	Extinkció	Talált mg	Egy dózisban lévő efedrin mg
2,2970	22,1	36,1	0,250	21,6	97,9
3,1010	31,0	43,0	0,365	31,3	100,9
3,7100	37,1	37,6	0,425	36,5	98,4
4,0230	40,2	34,2	0,465	39,9	99,2
4,1890	41,9	32,8	0,485	41,6	99,3
4,7050	47,1	28,1	0,550	47,2	100,3
5,0060	50,1	25,8	0,590	50,6	101,1
5,3020	53,0	24,2	0,615	52,8	99,6
5,9020	59,0	21,3	0,670	57,5	97,4
Középérték:					<u>99,34</u>

A módszer a készítmény efedrintartalmának gyors és pontos meghatározására alkalmas.

Megbeszélés.

Az efedrinre kidolgozott azonosítási vizsgálat és fotometriás meghatározás előnyei:

1./ Az efedrin-rés(II)-komplex jobban oldódik n-butanolban, mint éterben.

2./ A n-butanolba kicélt komplex stabilis, színét 48 óra tul is megtartja.

3./ A n-butanolos kicéltés ennél fogva az irodalomban leírt rés(II)-szulfát-nátronlúgos eljárásoknál tiszser érzékenyebb efedrínkimutatást tesz lehetővé.

4./ n-Butanol alkalmazásával - az éterhez hasonlóan - a dl-efedrin megkülönböztethető a dl-pseudo-efedrín-től rés(II)-komplexeik színe alapján.

5./ A kimutatási eljárás specifikus az efedrinre. Számos gyógyszerként használt vegyület mellől az efedrin megbízhatóan kimutatható, és a komplex n-butanolos kicéltése alapján az efedrin előzetes elválasztás nélkül meghatározható.

6./ A rés(II)-hidroxid oldékonysági szerzetének megfelelő és a vizes fázisban jelenlévő rés(II)-ionok színe a fotometriás meghatározást nem zavarja.

7./ A komplex extrahálásával az okkluzió és az adszorpció hiba kiesik, illetve csökken.

8./ A fotometriás meghatározás alatt a n-butanol az éternél kevésbé párolog.

9./ A meghatározás gyors, pontos, és egyszerűen kivitelezhető.

Számos előnye alapján a kidolgozott eszenciái vizsgálathoz és fotometriás meghatározáshoz a gyógyszeriparba való felvétele javasolható.

Összefoglalás

Megvizsgáltam az irodalomban az efedrinre készült rés(II)-szulfát-nátronlúgos komplexképződésen alapuló színreakció érzékenységét. A próba kivitelezését módosítottam annyiban, hogy a keletkezett színes komplexet éter helyett n-butanollal rástam ki. A reakció érzékenysége így tízszeresére növekedett, azaz 2 mg efedrin hidroklorid még kimutatható. A kimutatás tehát az eddig készült rés(II)-szulfát-nátronlúgos eljárásoknál érzékenyebb.

A n-butanolos kिरázás lehetővé teszi több gyógyszerkészítményben előzetes elválasztás nélkül az efedrin közvetlen kimutatását.

Táblázatban összefoglalom azon fontosabb, a receptúrában efedrin mellett gyakran előforduló gyógyszereket, amelyek az azonosság reakciót nem savarják.

A n-butanolba kिरázott efedrin-rés(II)-komplex fotometriás mérése alapján kvantitatív módszert dolgoztam ki az efedrin hidroklorid meghatározására. Az eljárás alkalmazható az "Epherit" tabletta, az "Epherit" injekció és a "Nasogutta ephedrini" efedrintertartalmának gyors és egyszerű mérésére.

A módszer hibája nem haladja meg a fotometriás méréseknél szokásos $\pm 2\%$ -ot.

Irodalom.

- 1./ BAIKO, A.K. és FILIPENKO, A.Z. :
Kolorimetriás analízis. 79. old. Akadémiai Kiadó
Budapest (1953).
- 2./ HAYER, I. :
Pharmaz. Zentralblatt Deutschland 100, 6-12 (1961).
- 3./ CAPONE, A. :
Boll. chim. farmac. 90, 465-72 (1951).
Chemisches Zentralblatt 6408 (1952).
- 4./ CAVICCHI-SANIRI, G. :
Mikrochim. Acta (Wien) 244-251 (1956).
Zeitschrift f. Analyt. Chem. 195, 66 (1957).
- 5./ CILICHOVSKY, J. és SVOBODOVÁ, B. :
Ceskoslov. Farmac. 9, 380-84 (1959).
- 6./ CHATTER, L.G. és FUGSKEY, L.I. :
J. Amer. Pharmac. Assoc. Sci. Ed. 41, 103 (1952).
- 7./ CHEN, K.K. és KAO, C.H. :
J. Am. Pharm. Ass. Sci. Ed. XVIII. 1, 110-115 (1929).
- 8./ CHIN-TUNG-FENG :
Chinese Journ. Physiol. 1, 397-405 (1927).
- 9./ CLARKE, E.G.C. és WILLIAMS, H. :
J. Pharmacy Pharmacol 2, 255-262 (1955).
- 10./ COIMANT, R.L. és COIMANT, Pr. :
Spot Tests in Organic Analysis 139. old. 5. jav. és
bővített angol kiadás. Elsevier (1956).
- 11./ CIER, A.-DEVON, B. és HOFRE, C. :
Trav. Soc. pharm. (Montpellier) 14, 195-201 (1954).
Chem. Abstracts 4457 g (1955).

- 12./ FRISL, P. és FRISL, H.E.:
Helv.Chim.Acta 38, 459 (1955).
- 13./ FRISL, P. és HAINWIGER, L.:
Spot Tests in Organic Analysis 262. old. 3. jav. és
bőv. angol kiadás. Elsevier (1956).
- 14./ FRISL, P. és SILVA, E.:
J.Amer.pharmac.Assoc.Sci.Edit. 42, 460 (1958).
- 15./ FÜLDI, Z., FÜLDI, T. és FÜLDI, A.:
Acta chimica Acad.Sci.Hung. 11, 339-40 (1957).
- 16./ FUJIMOTO, R. és SHINSUKE, O.:
J.pharmac.Soc.Japan. 29, 371-74 (1959).
Chem.Zentralblatt 6508 (1960).
- 17./ HAIS, I.M. és MACHE, K.:
A papírkromatográfia kézikönyve 137.old.
Akadémiai Kiadó, Budapest (1961).
- 18./ KELLER, W. és WEISS, F.:
Die Pharmazie 12, 462 (1957).
- 19./ Magyar Gyógyszerkönyv V. kiadás. II.köt. 219. old.
- 20./ MARTIN, F.:
J.Pharmacie Belg. N.S. 6, 283 (1951).
- 21./ MASAYOSHI HORIOKA, J.:
Yakugaku Zasshi 22, 200-06 (1957).
Chem.Abstacts 8367 b. (1957).
- 22./ MURÁNYI, L.:
Gyógyszerészet 1, 24 (1957).
- 23./ NAGAI, H.:
Yakugaku Zasshi (Journ.Pharm.Soc.Japan) CXXI. 181(1892).
J.Am.Pharm. Ass.Sci Ed. XVIII. 1, 110-113 (1929).
- 24./ NAGASAWA, K. és OKUMA, S.:
J.Pharm. Soc.Jap. 24, 773 (1954).
Chem.Abstacts 3472 f. (1955).



- 25./ NIWASE, T.-NISHIMURA, H. és TONEGAWA, T.:
Kagaku to Sosa 12, 116 (1957).
Chem. Abstracts 13478 i. (1957).
Kakao-Vejelek: Handbuch der Kolorimetrie I. 70. old. (1962).
- 26./ FINK, C.W. és WOLLISCH, E.G.:
Analyt. Chem. 24, 300 (1952).
Die Pharmazie 12, 462 (1957).
- 27./ RINK, H.:
Die Pharmazie 15, 513-23 (1960).
- 28./ SAKOTA, H. és munkatársai:
J. Chem. Soc. Japan pure Chem. Sect. Nippon Kagaku Zasshi
77, 256-58 (1956).
Chem. Abstracts 15896 h (1957).
- 29./ SCHULIK, E. és SZEGHŐ, F.:
A Magyar Gyógyszerésztudományi Társaság Értesítője.
VII. (4) 376 (1951).
- 30./ SCHULIK, O.E. és GÖNNER, H.:
Univ. Tübingen. Arch. Pharm. 288, 520-25 (1955).
Zeitschrift f. Analyt. Chem. 153, 443 (1956).
- 31./ SCHULIK, O.E. és MAYER, C.:
Dtach. Apotheker-Ztg. 92, 358 (1952).
Zeitschrift f. Anal. Chem. 141, 302 (1954).
- 32./ SEMENCHENKO, V.K. és SHAKHPARONOV, M.I.:
J. Phys. Chem. 22, 243 (1948).
Chem. Abstracts 5309 g (1948).
Babko, A.K.-Filipenko, A.F.: Kolorimetriás analízis.
79. old. Akadémiai Kiadó, Budapest (1953).
- 33./ SIVADJIAN, J.:
Journ. de Pharm. et de chim. (8) 12, 266 (1930).
Chem. Zentralblatt 102, I. 1487 (1931).

- 34./ SUMANOVIC, K.:
Acta Pharm. Jug. 6, 83-88 (1956).
- 35./ SZÜCS, O.:
Acta pharmaz. Hung. 22, 246-48 (1959).
- 36./ THOMIS, G.H. és ROTICHIS, A.Z.:
Analytica Chim. Acta 16, 201-06 (1957).
Chem. Abstracts 16278 c (1957).
- 37./ VIGH, A. és munkatársai:
Acta Pharmaz. Hung. 33, 105-11 (1963).
- 38./ WACHSMUTH, H.:
J. pharm. Belg. (N.S.) 4, 186 (1949).
Chem. Abstracts 2173 g (1950).
- 39./ WICKSTRÖM, A. és SALWENEN, B.:
Medd. Norsk. Farm. Selskap. 14, 97 (1952).
Chem. Abstracts 4039 a (1953).



Ezúton fejezem ki őszinte köszönetemet
Dr. Kősségi János ny. egyetemi tanár urnak és
Dr. Vinkler Alonár egyetemi docens urnak, akik
disszertációm elkészítését a Szegedi Orvostudomá-
nyi Egyetem Gyógyszerészeti Vegytani Intézetében le-
hetővé tették.

Köszönetet mondok Dr. Horvay János egyetemi
adjunktus urnak az értékes tanácsért, a téma kidol-
gozásában nyújtott segítségért és tanácsaiért.