

74.
05303

KÖZLEMÉNY

A SZEGEDI TUDOMÁNYEGYETEM GYÓGYSZERÉSZETI INTÉZETE
ÉS EGYETEMI GYÓGYSZERTÁRA LABORATÓRIUMÁBÓL.

IGAZGATÓ: DÁVID LAJOS DR. E. NY. R. TANÁR.

A LIQUOR FERRI ALBUMINATI SACCHARATUS KÉSZÍTÉSE ÉS VIZSGÁLATA

05303

DOKTORI ÉRTEKEZÉS

IRTA :

FRÖHLICH ANDRÁS
GYÓGYSZERÉSZ

SZEGED
1947.

SZTE Egyetemi Könyvtár



J000710184

B 5303



D 5151

Történet.

A liquor ferri albuminati saccharatus hatásordozója a vas.

A vasat mint gyógyszerert, már az ókor kultúrnépei is alkalmazták külsőleg és belsőleg egyaránt. Az erre vonatkozó legrégibb feljegyzések egyiptomi eredetűek, melyek a Kr. előtti XII-ik századból valók.¹

Apollodorus, Plinius, később Rhazes már azt is megemlítik, hogy milyen betegségek gyógyítására és milyen formában használták a vasat. 1571-ben Monardesről, - aki a vas gyógyértékét igen helyesen fogta fel, majd Sydenham-ról aki a XVII-ik században végleges megállapítást tett a vas gyógyító hatásáról, - tesznek említést a feljegyzések.²

1877-ben Friesse vasalbuminat oldat előírását ajánlotta, a vashatás belsőleges használatára. 1878-ban Drees nyilvánosságra hozta a vasalbuminatról írt tanulmányát és mint gyógyszerkülönlegességet, "Liquor ferri albuminati Drees" néven forgalomba is hozza. Erre vonatko-

zóna több tudományos munka is jelenik meg 1886-tól Biel, Suwa és Groot nevű szerzőktől, míg 1887-ben E. Dieterich és Barthel egy előállítási formát dolgoznak ki, amelyet több gyógyszerkönyv is átvett.³ A liquor ferri albuminati és liquor ferri albuminati saccharatus, mint hivatalos gyógyszerkészítmények legelőször a III. Magyar Gyógyszerkönyvben szerepelnek /1909/. 1913-14-ben Vondraschek, a liquor ferri albuminati készítésére és belső szerkezetére nézve fontos adatokkal gazdagította ismereteinket.⁴ Az 1933-ban kiadott IV. Magyar Gyógyszerkönyvben már csak a liquor ferri albuminati saccharatus hivatalos.

H a t á s t a n .

A vasnak a gyógyászatban való gyakori alkalmazása összefügg azszal az igen fontos ténnyel, hogy a szervezetben kettős nagy szerepet tölt be. Jelenléte elengedhetetlenül szükséges. Warburg megállapította, hogy a vas a szervezetben lejárvó oxydáció folyamatoknál, mint katalizátor működik közre, továbbá, hogy a vas szükséges a haemoglobin felépítéséhez, ehhez pedig kellő

mennyiségben kell, hogy a szervezet rendelkezésére álljon.

A jó vashatás megköveteli az alkalmazott gyógyszertől, hogy a gyomor-bélből jól szívódjon fel, mert ezáltal tudja a szervezet felhasználni. Továbbá káros és kellemetlen mellékhatásoktól mentes legyen. Ezek a hatástani követelmények attól függenek, hogy a vas milyen vegyértékű, illetve oxydációs állapota és milyen kötésben tartalmazza azt az alkalmazott gyógyszer. Starkenstein vizsgálatai szerint a szervetlen ferro-sók /ferrochlorid, ferrosulfat, stb./ és a szerves komplex ferri vegyületek, - ha a vas az anionhoz van kötve /ferrinatrium-tartarat/, - fejtenek ki pharmacológiai hatást, mert ezek a szervezetben ferro-vegyületekké redukálódnak. A három vegyértékű vas a szerves részt /borkósav, citromsav, fehérje/ eloxydálja, miáltal maga reduciót szenved. A szervetlen ferri-sók és szerves kötésű vas vegyületek hatástalanságuk miatt nem jöhetnek számításba, mert sem a vérekepzést elősegíteni, sem a hiányzó vasat pótolni nem képesek. Minthogy a liquor ferri albuminati saccharatus az előbb említett hatástani követelményeknek megfelel, alkalmazásával vashatás elérhető.

E l ő á l l í t á s o k .

A magyar gyógyszerkönyvek közül a III.M. Gykv.-ben hivatalos először a liquor ferri albuminati, illetve az ebből készült liq.ferri alb. saccharatus.

A liq.ferri alb.sacch. III.gykv-i előírata a következő:

Ferrioxychlorid oldat	120 gr
40 C° hőmérsékletű lepárolt víz	3380 "
Ollóval összevágott friss tojásfehérje	240 "
40 C° hőmérsékletű lepárolt víz	3250 "
Normal nátronlug	20 "
Szeszes fahéjvíz	100 "
Aromás festvény	2 "
Tömény szesz	50 "

/III.M.Gykv.181./

A liq.ferri oxychlorátiból a kolloid vas-hydroxydot elektrolitek lecsapják, tehát tojásfehérjével is kiesapható. A tojásfehérje amphoter jellegű kolloid anyag, mely savanyu közegben pozitív, alkalikusan negatív töltésű, ezen tu-

lajdonoságán alapszik, a vasalbuminát lecsapása. Az előállításhoz figyelemmel kell lenni ezen tulajdonságaira. Ha a tojásfehérjét főlőse mennyiségben vesszük, a vashydroxyd sol pozitív töltését lúgos közegben semlegesíti, csapadék keletkezik. Ha a vashydroxyd van főlőselegben, a sol negatív töltést nyer, oldat keletkezik valószínű, hogy a pozitív vashydroxyd részecskék körülveszik az albumin részecskéket és ezeket saját töltésük révén tartják oldatban. Nagyon fontos ezek szerint a megfelelő hydroxydtartalom. Vasalbuminát előállítására nem egészen alkalmas a gyakvi liq. ferri oxychlorati éppen elégtelen hydroxyd tartalma miatt. Ezért a tojásfehérje oldat hozzáadása előtt célszerű, kal. vagy natr. hydroxyddal keverni, ekkor kellő elektromos töltés beállításával, leválik a csapadék. A levált csapadékot addig mosunk kiforralt /széndioxydmentes/, 40 C°-os vízzel, míg a lecsapódó víz ezüstnitráttal már nem ad zavarosodást. Ezáltal megtisztítjuk a szennyezésektől /sósav, natr. chlorid, vagy vaschlorid/, mert a vasalbuminát szennyezett állapotban nem oldódik tökéletesen nátronlúgban és hamarosan kiválik. A szennyezések, mint jó elektrolitek, a valóban kolloid oldat egyensúlyát megbontják.⁶

Az előállításnál és kimosásnál azért ajánlatos kiforralt /széndioxydmentes/ vizet használni, nehogy a hydroxyd tartalom csökkenjen /a vízben levő carbonat/, ezáltal az oldást gátolja. Továbbá, az oldást és kimosást ajánlatos egy napon belül elvégezni, mert hosszabb ideig tartó állás közben változást szenved úgy, hogy többé nem képes a vasalbuminat az alkalia tartalmu vízben tisztán oldódni.⁷

A tojásfehérjét azáltal, hogy ollóval összevagdaltjuk, vagy szitán átengedjük, kötőszöveti hártájából szabadítjuk fel. Az ezután következő szűrésnek pedig az a célja, hogy ezek a kötőszöveti hárták ne kerüljenek a készítménybe, mert állás közben a mikroorganizmusoknak jó táptalajul szolgálnak, ezáltal bomlásnak teszi ki azt. Az oldat készítéséhez használt szeszes fahéjvíz frissen készüljön, mert állás közben a nem friss fahéjvízben a fahéjaldehyd fahéjsavvá alakul, amely hydroxydot köt le és megbontja a natrium-ferrialbuminatot.⁸

Az így előállított liq. ferri alb.-ból a III.M.Gykv. a következőképen készítetteti el a liq.ferri alb.sacch.-t:

Végy: Vasasfehérje oldatot	
hetvenöt grammot	75 gr
Egyszerű szirupot	
huszonöt grammot	25 "

Elegyítsd.

Közelítőleg 0,3% vasat tartalmaz

/III.M.Gykv.180./

A liq. ferri alb.-t, illetve a liq.ferri alb. sacch.-t a legtöbb külföldi gyógyszerkönyv is felvette készítményei közé. Előállításuk többé-kevésbbé megegyezik a III.M.gykv-i előírat-tal, nevezetesen a vastartalom midegyiknél 0,4%. Az előállításban lényeges különbség az, hogy egyes gyógyszerkönyvek, mint plá. a III.M. Gykv. a német, orosz és svájci gyógyszerköny-vek friss tojásfehérjét, a többiek szárított tojásfehérjét használnak a készítéshez. Az egyes gyógyszerkönyvi előíratok áttekinthetősé-ge végett a következő I.sz. táblázatot állítottam be.

I.sz. táblázat

[illegible]

A 6-ik Német Gykv. a fentemlitett előíratokkal szemben dialysált vasoxychlorid oldatot használtat, az előírás szerint, a következőképen jár el:

Friss tojásfehérje	220 gr
Dialysált vasoxychlorid oldat	120 "
Nátronlug	3 "
Fűszeres festvény	2 "
Szeszes fahéjvíz	100 "
Borszesz	150 "
Lepárolt víz	q.s.

Szűrőszitán keresztátlányozott friss tojásfehérjét, 2000 rész kb. 50 °-os vízzel összekeverünk. A keveréket szűrőszitán átengedve 2000 rész vízzel felhígítjuk. 50 °-ra felmelegített, dialysált vasoxychlorid oldatot állandó kevergetés közben, vékony sugárban hozzáöntünk. Ha a csapadék oldatba jutott, könnyű oldatot /2 rész NaCl = 50 rész víz/ adva hozzá, a teljes leválasztást siettetjük és kb. 50 °-os vízzel dekantálva mossuk, míg a mosóvíz hig salétromsavval megsavanyítva, ezüstenitrát oldattól már csak gyenge opalescentiát mutat. A csapadékot ezután szűrőre gyűjtve tovább mossuk, majd 200 rész vízzel feloldott NaOH -ot és további 250 rész vizet adunk hozzá. Az

oldatot mull-anyagon átengedjük, meghatározzuk vastartalmát és hígítással 0,39 - 0,40%-ra állítjuk be, azaz 750 rész oldatban 5,3 rész vas legyen. Ennek az oldathak 750 részéhez 2 rész fűszeres festvényt, 150 rész borszeszt és 100 rész szeszes fahéjvizet adunk. - Vörösbarna, csaknem átlátszó, próbája alkalikus legyen, sűrűsége 0,982 - 0,992. - A készítmény gyengén fahéj szagu és ízű, azonban alig vasas ízű. Melegítéskor a készítmény világos sárga oldatot és fehér csapadékot ad. Az előállításnál kissé nagyobb alkalia tartalom a lényegen nem változtat.

Az előállításához célszerű dialysált vasoxychlorid oldatot és friss tojásfehérjét használni. Nem ajánlatos közönséges vasoxychlorid és szárított tojásfehérje használata, mert a szárított tojásfehérje denaturált fehérjét is tartalmaz, amelyet oldás után szűrni kell, ez időrabló művelet. A friss tojásfehérje ellenben rövid idő alatt megfelelő fehérje oldatot ad.⁹

A nem dialysált és dialysált vasoxychlorid oldat között lényeges eltérés mutatkozik, e különbségek demonstrálására a II. sz. táblázat nyújt felvilágosítást.

II.sz. táblázat.

K ₄ Fe/CN/6	Liq.ferri oxychlorati dialysát.D.A.B. 5-6	Liq.ferr oxychlorati D.A.B.4.
	Piszkos barna csapadék, hig oldatoknál barna szín.	Piszkos kékes-zöld csapadék.
LJ	Világos barna csapadék, hig oldatoknál csak lassan áll elő. Szabad jóda, CH Cl ₃ -os kirázással kimutatható.	Barna csapadék, szabad jóda válik ki, mely CH Cl ₃ -ban kirázva ibolya színben oldódik.
KSCN	Világos barna színű csapadék, aetherrel összerázva, az aetheres rész szintelen marad.	Zavarosodás és vörösbarna szín, aetherrel összerázva az aetheres rész vérvörös.
Csersav	Csak kevés csersav oldattól ad intenzív színt, nagyobb mennyiségtől piszkos barna zavarosodást.	Piszkos barnás-fekete csapadék.

A liquor ferri oxychlorati készítése.

Mérj tágasabb lombikba

Háromszázhatvan gramm 50%-os ferrichlorid oldatot

360

és háromszázhatvan gramm vizet

360

Allítsd a lombikot hideg vízbe s elegyíts hozzá gondos hűtés közben, a lombikot rázogatva kis részletekben

kétszázhetven gramm ammonia oldatból 270

és kétszázhetven gramm vízből 270

készült elegyet. Az ammoniás elegyből csak akkor önts újabb részleteket a lombikban lévő folyadékhoz, ha az előző részlet nyomán keletkezett csapadék már feloldódott. A vörösbarna tiszta folyadékot csurgasd kevergetés közben

kilencven gramm ammonia-oldatból 90

és hétezer gramm vízből 7000

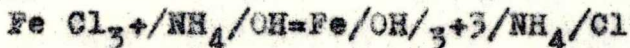
készült elegybe, azután mosd a leülepedett csapadékot dekantálva annyi vízzel, míg a leöntött mosóvíz néhány csepp salétromsav és ezüstnitrát oldattól már alig zavarosodik meg. Gyűjtsd a ki mosott csapadékot vászonszűrőre és hagyd a mosóvizet annyira lecsepegni, hogy a még nedves csapadék súlya kb.

háromszázhatvan gramm 360

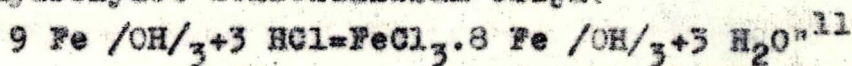
legyen. Tedd a csapadékot alkalmas edénybe és keverj hozzá harminc gramm tömény sósavat 30

A hűtőszekrényre állított edény tartalmát kevergesd gyakrabban mindaddig, míg a csapadék tökéletesen fel nem oldódott, azután hígítsd a folyadékot annyi vízzel, hogy sűrűsége 1045-1050 legyen.¹⁰

"Előállítás: Ferrichlorid és ammonia-oldat egymáshozatása folytán ferrihydroxyd keletkezik, mely vörös csapadék alakjában kiválik:



Sósavtól a ferrihydroxyd egyrésze visszaalakul ferrichloriddá, mely a változatlan ferrihydroxydot kolloidálisan oldja:



A liq.ferri oxychlorati és liq.ferri alb. előíratainak egyesítése céljából J.G. Oberhard /Leningrad/ munkatársával kidolgozott egy egyszerű és egységes előállítási formát, mely erre hivatott, hogy a különböző gyövek változó és körülményes előíratait egységesítse; ezek az előíratok a következők:

Liq.ferri oxychlorati: Jól hűtött 360 gr vaschlorid oldatba /10% vastartalom/ 540 gr 5%-os ammonia oldatot öntünk megvárva mindig, hogy a keletkezett csapadék feloldódjon. Ha az oldat feltisztult, 90 gr 10%-os ammonia és 1500 gr víz elegyébe öntjük, állandó kevergetés mellett. Az így leválasztott csapadékot addig mosuk dekantálva, míg chlorid mentes lesz, utána vászonszűrőre gyűjtve gyengén kiszajtoljuk. Porcellán tálba téve, 40 gr 10%-os vastartalmu ferrichlorid oldatot adunk hozzá és vízfürdőn a

teljes feloldásig melegítjük. A tiszta oldatot 3,5% vastartalomra, 1045 fajsúlyra állítjuk be.

Liq.ferri alb.: 40 gr ferrichlorid /10% vastartalom/ oldatot, 2000 cem vízzel felhigítva melegítünk addig, míg az oldat sötét barna-vöröses színű lesz. Amikor az oldat 50 C°-ra lehűlt, 75 gr friss tojásfehérjéből és 2000 cem 50 C°-os vízből készült oldatot adunk hozzá állandó kevergetés közben, azután 15%-os natr. hydroxyd oldattal neutralizáljuk. A világos, rozsdabarna csapadékról a folyadékot többször dekantáljuk, majd vákuumba gyűjtve gyengén préseljük 745 gr súlyig. A csapadékot üvegedénybe öntve át 3 gr 15%-os NaOH-oldattal feloldjuk, végül hozzáadjuk az isjavító és conserváló komponenseket.¹²

A IV.M.Gykv.-ben a III.-tól eltérően kész ferrum albuminat pulv. hivatalos, tehát nem kell házilag készíteni. Ennek előnye, hogy a száraz ferrialbuminat por, mely gyárilag, kellő gondossággal készül, nem tartalmaz bomlást okozó szabad fehérjét, amely a III. gyógyszerkönyvi előírat szerint mindig fennállhatott, továbbá minden chemiai szempontból megfelelő tisztasága.

"Sárgásbarna színű, szagtalan és istelen vízben oldhatatlan finom por. Ha 1 gr vasalbu-

mint 50 kem víz és 2 kem ötször n.-nátronlúg elegyével dörzölgetve palackban öblítessz és a folyadékot gyakrabban rázogatom, átessz fényben tiszta átlátszó, vörösbarna színű oldat keletkezik, mely ráessz fényben kissé zavarosnak látszik. Ha az oldat 20 kem-es részletét 5 kem ötször n.-sóssavval elegyíted, vörösbarna színű csapadék válik ki, mely a folyadék melegítésekor lassankint megfehéredik. Ha a folyadékot leszűröd, a halvány sárga színű szűredék kalium-ferrocyanid-oldattól megkékül, a szűrőn levő maradék pedig elégetve égő tollszagot áraszt. A lugos oldat másik 20 kem-es részlete se forraláskor, se egyenlő térfogatú szesznel elegyítve ne zavarosodjék meg. Ha a megmaradt lugos oldatot 5 kem ötször n.-szálétromsavval elegyítve gőzfürdőn a kivált csapadék megfehéredéséig melegíted, a leszűrt folyadék szűrtünetűtől alig észrevehetően zavarosodjék meg.¹³

A IV.M.Gykv. ebből a következőképen készíteti a hivatalos liq. ferri alb. saccharatum:

CElegyitsz tágasabb porcellánmezősárban tizenöt gramm vasalbuminat 15 gr és huszonöt gramm cukorport /V/ 25 gr dörzöld el a porkeverékkel

egy és két tized gramm natriumhydroxyd-
ból

1,2 gr

és hatszáznegyvenöt gramm vízből

645 "

készült oldatnak mintegy felemennyiségével,

öntsd a fő yadékat megfelelő palackba, a hát-
ralévő lugos részlettel pedig üblítsd, a mozsár-
ban még oldatlanul maradt vasalbumint is a pa-
lackba. Zárd el a palackot dugójával és rázogasd
a vasalbumin teljes oldódásáig, azután elegyíts
a folyadékhoz

hetvenöt gramm szeszes fahéjvizet

75 gr

harminchárom gramm tömény szeszt

38 "

két gramm fűszeres festvényt

2 "

és kétszáz gramm egyszerű szirupot

200 "

Két nap múlva önted le a folyadék tisztáját ü-
ledékéről.

Sötét barna-vörös színű, tiszta átlátszó
fűszeres, édes és csak enyhén vases ízű, kissé
lugos folyadék, mely ráeső fényben sávarosnak
látszik.

Sűrűsége 1055-1060."¹⁴

Ily módon a készítés egyszerűbbé vált,
sokkal állandóbb mint volt."¹⁵

Feladatunk volt a IV.M.gykvi liq.ferri alb.
sacch. helyes készítése és eltartása megállapi-
tása, valamint qualitatív és quantitativ viss-

gálat kidolgozása.

Fizikai és kémiai tulajdonságok.

Mint a III.M.gykvi liq.ferri alb. előállításának bírálatában Dávid is megjegyzi, a proteinek csoportjába tartozó tejfehérje, az aminosavakhoz hasonlóan kettős jellegű amphoter vegyület, mely ugy gyenge sav, mint gyenge lúg szerepét játszhatja, másszóval savat, vagy alkali meghatározott sulyarány szerint köthet meg. Ha az ionizálatlan fehérje molekulát schematikusan "H.Prot.OH"-val jelöljük, úgy a kétirányú ionizáció képességét az alábbi megfordítható folyamatok jelképezik:



A fehérje tehát leadhat H^+ ionokat s ekkor önmaga negatív töltést nyer, vagy pedig OH^- ionokat bocsát eladta és ekkor pozitív töltésű lesz.

A vízben oldott proteinek az elektromos árammal szemben jellegzetes viselkedést mutatnak, amely minden esetben a közeg sárványosságá-

tól /H⁺-ionconcentratiojától/ függ. Bármely fehérjére nézve megállapítható egy bizonyos H⁺-ionconcentratio, melynél a protein ugyyszólván semleges és sem anód, sem katód felé nem vándorol áram hatására. Ez a jelenség az u.n. isoelektromos ponton következik be.

Az isoelektromos pont, minden fehérje fajára nézve fontos állandó; a tojásalbumin p_H 4,8 ami kb. megfelel 10^{-4} /100,000 savnak, vagyis a tojásalbumin savanyu jellege a bázisosnál erősebb. A fehérjék olyan tipikus kolloidok, amelyek részecskéik felületén vizet absorbeálnak az oldatból. A legesekélyebb ez a vízfelvétel az isoelektromos ponton. A vasalbuminát esetében a fehérjének tulajdonképen ferri-vassal képzett vegyületéről van szó. Az oldatbavivése, mint láttuk lugos közegben történik és ugynevezett natrium-ferrialbuminát képződik, helyesebben a pozitív vashydroxyd részecskék /lug hatására/ az albumin részecskéket teljesen körülveszik és azokat saját töltésük révén tartják oldatban.

Ezek a vas-kolloid részecskék vizet absorbeálnak és a kolloidot u.n. hidrat-burok veszi körül. A vasalbuminát oldás hydroxyl-ionok segítségével végrehajtható, vagyis az oldószer p_H

-ját lugos irányban kell eltolni, hogy ferri-albuminat sol képződjön. Hogy a ferri-vas tényleg kolloid-kötésben van, mutatja az a tény, hogy ionogén jelenléte semmiféle szint, vagy csapadékot adó módon nem mutatható ki, a sulfidot kivéve.

Az oldással ellentétes folyamat, a ferri albuminatnak kicsapása, coagulatioja. A liq. ferri alb.sacch. eltartásánál ez, a bennünket érdeklő probléma. A III.M.gykv. készítmény bírálatánál láttuk, hogy a fülös, vas által nem kötött fehérje széssel való elegyítéskor csapadék képződést idézhet elő, továbbá a szabad fehérje a mikroorganizmusok számára táptalajul szolgálhat, amittől a készítmény megromlik. Ezt a csapadék képződést, illetve romlást a meleg /nőhatás/ is előidézi. Ezért fontos a felhasználandó ferri albuminat qualitativ vizsgálata szabad fehérjére.

Ha a H^+ -ionconcentratio savas irányban eltolódik, ugy a ferri albuminat az oldatból kicsapódik.

A IV.M.Gykv. előírása szerint a liq. ferri alb.sacch. készítésénél 15 gr ferri albuminatot 1,2 gr natr.hydroxyddal visszük oldatba, vagyis lugossá tesszük a közeget a ferri albu-

minat oldatban tartására. Tehát oldatunk 0,03 n/NaOH oldatnak felel meg. ennek pedig kb. $p = 12,3$ felel meg.

Vizsgálatokat végeztem arravonatkozólag, ha emelem a H^+ ionconcentratiót, melyik az a pH -minimum helyesebben mennyi az a lug mennyiség, amely éppen oldatban tartja a ferri albuminatot. Előfordul ugyanis a gyakorlatban, hogy a liq.ferri alb.sacch.-t más gyógyszerekkel együtt rendelik, nevezetesen Syr.Hypophosphit-al, amely tudvalevően 0,5% szabad citromsavat tartalmaz. Ez a savanyúság elegendő ahhoz, hogy a ferri albuminat kicsapódjék az oldatból.

Évéghől kémcsősorozatba pipettáztam 20-20 ccm liq.ferri alb.sacch.-t és növekvő mennyiségben 0,1 n.-sósav oldatot adagoltam a kémcsövekbe és megfigyeltem, hogy a tiszta oldat mikor válik opálössé.

Adagolt 0,1 n.-HCl ccm	3,0	3,9	4,0	4,1	4,2	4,3	4,4
változás leírása.	---	---	alig észre- vehető opaloss.	opa- lössé.	zava- ros	sü- rűn zava- ros	kezzo- nyás csapa- dók

A liq.ferri alb.sacch. 1000 gr-jában 15 gr

ferrialbuminat van, ennek oldatban tartására pedig 1,2 gr NaOH, tehát a készítmény 1,5% ferrialbuminat és 0,12% NaOH tartalmu.

20 cm vizsgált készítmény változás nélkül 3,9 cm 0,1 n.-sósavat elbir. 1 cm 0,1 n.-sósavnak megfelel 0,004 NaOH, tehát 3,9 cm 0,1 n.-sósav leköt a NaOH-ból NaCl alakjában 0,0156 gr NaOH-t.

100 gr liq.ferri alb.sacch. 0,12 gr-nyi NaOH-jából ezek szerint 0,078 gr NaOH fölöslegben van.

A kísérlet~~de~~ezután 0,1 n.-kénsavval újból elvégeztem annak megállapítására, hogy a H^+ ionconcentratio növekedése mellett van-e a több. vegyértékű anionnak szerepe, - mint ebben az esetben a sulfat-anionnak is, - a ferrialbuminat kicsapásában. A kísérlet érdekes eredménnyel járt, amennyiben 20 cm liq.ferri alb.sacch. 2,8 cm 0,1 n.-kénsavat még változás nélkül elbirt, de 2,9 cm kénsav hozzáadására már ppalescentia lépett fel. 0,1 n.-sósavból 4 cm-re volt szükség, hogy az opalescentia bekövetkezzen.

Ezen eredmény azt bizonyítja, hogy nemcsak a H^+ -ionconcentratio növekedése, hanem többértékű anion, nevezetesen sulfat anion is

kicsapja a ferri albuminatot az oldatból.

A sulfat ion a kolloid kicsapására specifikus, így telített ammon. sulfat oldat hozzáadásával a fehérjét kicsaphatjuk, illetve kisózhatjuk. A kisózás általában nem jár kémiai változással, megfordítható átalakulás; a coagulum megfelelő hígításra gyakran ismét oldatba jut. Erős elektrolt-savak esetében, mint a sósav, salétromsav, kénsav, de a gyengébb karakterű organikus savak hatására is a folyamat irreversibilissé válik. Illyenkor a fehérje már denaturálódik. Hasonlóan az előbbiekhöz a szesz-concentratio növekedése is denaturálódással egybekötött irreversibilis kicsapást végez. Vizsgálataim szerint a liq.ferri alb. sacch. 70,5% szeszest tartalmát még változás nélkül elbir, ezen concentratio fölött azonban a szesz-coaguláló tulajdonsága lép előtérbe.

A liq.ferri alb.sacch.-ban lévő oldott ferri albuminat luggal szemben igen ellenállóan viselkedik, mert vizsgálataim szerint a készítményben 15% nátronlug tartalomnál áll elő zavarosodás, vagyis vasalbuminat kiválás.

E mérések azt mutatják, hogy a IV.M.Gykv. szerint szabályosan elkészített liq.ferri alb.sacch. mennyire ellenálló kicsapó hatásokkal szemben.

Eltartás szempontjából szerepet játszik a

hőhatás, mint fontos tényező. A készítmény felforralva változást nem szenved, tehát állandóbb a III.M.gykvi készítménynél, mivel szabad fehérjét nem tartalmaz. Ha huzamosabb ideig áll magasabb hőmérsékleten, úgy kicsapódik a ferri albuminát, ez vizsgálataim szerint 55-60 C°-nál több napi állás után következett be. Ilyen magas hőmérséklet természetesen az eltartásnál nem vehetünk számításba. Szobahőmérsékleten /20 C°/ vagy ennél magasabban is /30 C°/, a hő mint bomlási tényező nem játszik szerepet. Ha nincs jól elzárva az eltartásra szánt üveg, levegő állandóan bejuthat a készítményhez, úgy a lugos oldat a levegő széndioxydját mchón nyelve, a lug hydroxyd tartalmát csökkenti és huzamos idő után beállhat olyan savanyu p_H eltolódás, hogy a tiszta oldat a kicsapódó ferri-albuminattól opálossá válik. Ez maga után vonja a szeszertartalom csökkenését, mikroorganizmusok bejutását a készítménybe, mert a cukros folyadék táptelejjel szolgálva a baktérium flórának, romlottá teheti a készítményt.

Igen fontos eltartás szempontjából az is, hogy milyen színű üvegben áll a készítmény, illetve a napfény direkt sugarainak kitéve, erős diffus fényben tartjuk. A gykv. a vas-vegyületek

eltartásánál előírja, hogy a ferro-vasat tartalmazó gyógyszerek szintelen üvegedényben világos-ságon tartandók, hogy a ferro-vas ferri-vé ne oxydálódjon. A ferri-vasat tartalmazó készítményeknél barna üveg, illetve sötét hely a követelmény, mert míg a ferro sötét helyen oxydálódik, a ferri világos helyen redukálódik. Készítményünk mivel ferri-vasat tartalmaz barna üvegedényben, sötét helyen tartandó.

A liq.ferri alb.sacch.-t szintelen üvegbe tettem jól ledugaszolva, leparaffinozva és fényérte helyre állítottam, a ferro-jodid syrupok mellé; kb. 16 nap múlva zavarossá vált a készítmény, tovább tartva ülepedő csapadék képződött. A fentebb leírt szempontokat figyelembe véve a liq.ferri alb.sacch. barna üvegben, leparaffinozva, szobahőmérsékleten, sötét helyen változás nélkül huzamos ideig eltartható.

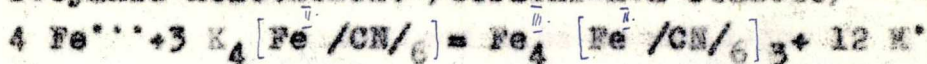
A liq.ferri alb.sacch. lugosságánál fogva alkaloid tartalmu gyógyszerekkel, vagy alkaloid-sókkal nem rendelhető, ugyanugy szabad savat tartalmazókkal, vagy töményebb sóoldatokkal, az alkaloida illetve ferri-albuminat kicsapódása miatt. A kész liq.ferri alb.sacch.-al a következő qualitativ reakciók végezhetők el.

Q u a l i t a t i v v i z s g á l a t o k .

1./ Vizsgálat ferri-vasra:

Ha a készítmény 20 cm-es részletéhez 5 cm 15%-os sósav oldatot adunk, vörösbarna színű csapadék, ferrialbuminat keletkezik, mely a folyadék melegítésekor, lassankint megfehéredik, mert a ferri-ionok oldatba kerülnek. A csapadékos folyadékot megsűrjűk és a szüredéket ferri-vasra vizsgáljuk:

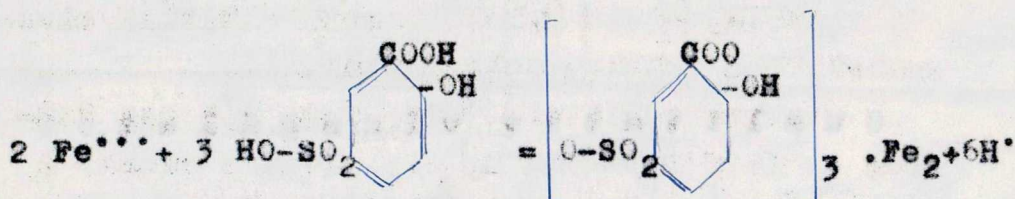
a./ 5 cm szüredékhez pár csepp kaliumferrocyanid oldatot adunk, kék színű ferri-ferrocyanid keletkezik. /berlini-kék reakció/



b./ 5 cm szüredékhez 1 cm ammonium-rhodanid oldatot adunk, a folyadék megvörösödik a keletkezett ferri-rhodanidtól:

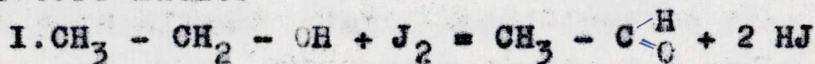


c./ 5 cm szüredékhez 1-2 cm 5-sulfosalicilsav oldatot adunk, a vizsgált folyadék i-bolya-színű lesz. /érzékeny reakció./

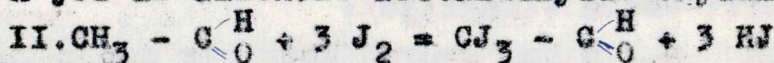


2./ Vizsgálat aethylalkoholra:

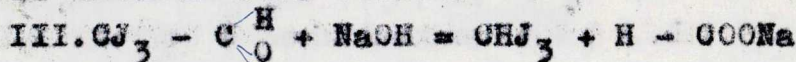
A szüredék 5 cm-éhez 5 cm 10%-os nátronlugot adva és pár lemezke jódot, melegítéskor jellemző jodoform szag érezhető, mely aethylalkohol jelenlétére mutat:



A jód az alkoholt acetaldehyddé oxydálja:

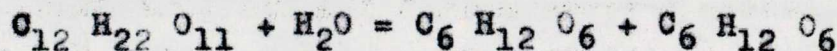


a jód fölöslege tri-jód-acetaldehyddé substitúálja, mely nátronlug hatására jodoformra és hangyasavas-nátrium-sóra bomlik:



3./ Vizsgálat cukorra:

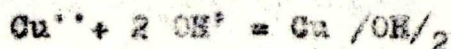
A liq. ferri alb. sacch.-ban lévő cukor disaccharid, nem redukál, ha a sósavval megsavanyított oldat 10 cm-ét Erlenmeyer lombikban pár percig forraljuk, a disaccharid invertálódik, 2 mol. monosaccharid keletkezik és pedig 1 mol. szőlő- és 1 mol. gyümölcscukor:



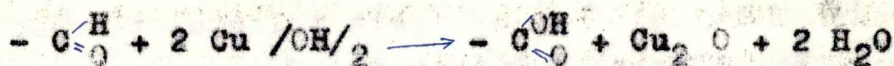
Az így nyert monosaccharid oldattal elvégezhetjük a Fehling-féle próbát.

A cukor oldatunk 5 cm-éhez 2,5 cm Fehling I. és 5 cm Fehling II. oldatot adunk; a kékesszürke színű oldatból forraláskor vörös, cuprooxyd csapadék válik ki.

A Fehling I. Cu SO_4 oldat; a Fehling II. kal. natr.-tartarat /Seignette-só/ erős alkali lugos oldata. A két kémszer összeöntésekor tulajdonképpen cuprihydroxyd csapadék keletkezik:



melyet a Seignette-só oldatban tart. Forraláskor a szőlőcukor aldehid része a cuprihydroxydot cuprooxyddá redukálja:



és az aldehid csoport carboxyl-gyökké oxydálódik.¹⁶

4./ Vizsgálat tejásfehérjére:

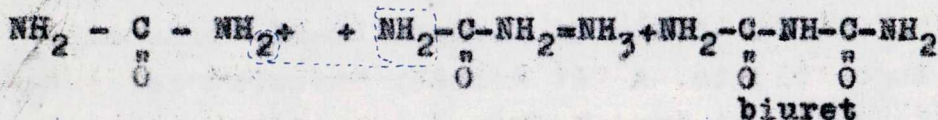
A szűrőn visszamaradt fehérjével a következő reakciókat végezhetjük el:

a.// Fém higany egy cseppjét kb. 25%-os salétromsavban oldjuk; szabad-sav mellett mercuri-nitrátot és mercuri-nitritet tartalmaz./ Kémcsőben a visszamaradt fehérje részletet, az előbb elkészített u.n. Millon-reagenssel hevítjük,

a fehérje megvörösödik. E próba hordozója a tyrosin.

b./ Ha a fehérje részletéhez 10 cm 20%-os NaOH-ot adunk és pár csepp CuSO_4 oldatot; ibolya szín lép fel /Biuret reakció./

E reakció hasonló a 2 mol. carbamid között végbemenő folyamattal:



A fehérje molekulában ugyanis a fenti carbamid képletnek megfelelő $-\underset{\text{O}}{\underset{\parallel}{\text{C}}} - \text{NH}-$ csoportok ismétlődnek.

c./ Ha a fehérjét szárazon hevítjük, mint minden N-tartalmu anyag égett tolisszagot áraszt.¹⁷

5./ Vizsgálat Cl' szennyezésre:

10 cm-es próbóját 2 cm 5 x n.- HNO_3 -al vízfürdőn a kivált csapadék megfehéredéséig melegítjük. A leszűrt folyadék ezüstnitrát oldattól csak alig zavarosodjék meg /minimális Cl' szennyezést a Gykv. megenged./



6./ Vizsgálat szabad fehérjére:

10 cm-es próbája se forraláskor /a szabad fehérje coagulál/, se ugyanolyan térfogatú szesz-szel elegyítve ne zavarosodjék meg /a fehérje szeszben nem oldódik/.

Q u a n t i t a t i v v i z s g á l a t o k .

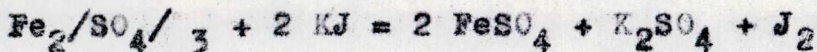
Ferrum albuminatum /vastartalom 20%/.

"Mérj 100 kcm-es lombikba 0,56 gr vasalbu-
mint, 20 kcm 8tször n.-kénsavat és melegítsd a
folyadékot vízfürdőn a csapadék megfehéredésé-
ig. Hűtsd le a folyadékot és öntsd azt veszteség
nélkül 100 kcm-es mérőlombikba, azután hígítsd a
mosóvizet annyira, hogy térfogata pontosan 100
kcm legyen. Miután a folyadékot jól 8sszárítottad,
szűrd meg papiroson és az első 20 kcm-et elvetve,
a további szűredékből mérj 50 kcm-t 200 kcm-es
üveg dugós Erlenmyer lombikba, csepegtess a fo-
lyadékhoz annyi 0,5%-os kaliumhypermanganat ol-
datot, hogy további csepp hozzáadására a folya-
dék róssaszíne legalább 5-10 mp.-ig megmaradjon.
A róssaszín eltüntével oldj a folyadékban 2 gr
kalium-jodidot, zárd el a lombikot és tedd sötét-
be. Pélóra múlva csepegtess a lombikba annyi 0,1
n.-natrium-thiosulfat oldatot /jelzőül keményi-
tő oldatot használhatsz/, míg a folyadék éppen
elszintelenedett. E célra a mérő folyadékból
9,8 - 10,2 kcm fogyjon el."¹⁸

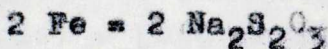
A liquor ferri albuminatiból vett 20 kcm
-es részlettel ugyanagy járunk el, mint azt az

előbb a ferrum albuminatumnál már leírtuk. Ennél a kivált jódszintelenítésére 5,1 - 5,6 cem 0,1 n.-natrium-thiosulfat oldat fogyjon el.¹⁹

A meghatározás lényege, hogy a vas a kén-sav hozzáadására ferrosulfattá alakul és a savanyu közegbe kaliumhypermanganat-oldatot adva az oldathoz, a ferro-vasat ferri-vé oxydáljuk. A ferri-vas sók ismert tulajdonsága, hogy a vegyületekből magukkal egyenértéksúlyu szin-jódot tesznek szabaddá. A 0,1 n.-natr.-thiosulfat oldattal mért jódszint mennyisége így a keresett vas mennyiségének felel meg, amelyet az alábbi két egyenlet is igazol:



Tehát a jodometriás egyenletbe a vas behelyettesíthető:



2 x 55,84	gr	2000 cem 1 n.-Na ₂ S ₂ O ₃
55,84	"	1000 - " -
5,584	"	100 - " -
0,56	"	10 - " -
0,056	"	1 - " -
0,0056	"	1 cem 0,1 n.-Na ₂ S ₂ O ₃

1 kcm 0,1 n.- $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ oldatnak megfelel 0,0056 gr vas.

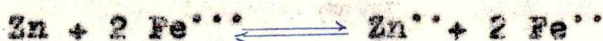
A liq. ferri alb.-ban a vas ferri alakban van jelen. Itt a kaliumhypermanganat hozzáadása nem oxydálás előjából történik, hanem ezzel a készítményben levő cukrot bontjuk el. Az oldat megfehéredésekor ér véget a reakció, a továbbiakban itt is úgy járunk el, mint az előbb leírtakban, a meghatározást jodometriásan gégezzük.²⁰

Az irodalomban a következő ferri-vas és fehérje meghatározásokat találtam:

Ferri meghatározás oxydimetrikusan:

A vastartalom mérése ferri-vegyületekben 0,1 n.- KMnO_4 oldattal történik, de előbb természetesen a ferri-vasat ferro-vá kell redukálni. E redukció történhet savanyu közegben fém Zn-el, H_2SO_3 -al, SnCl_2 -al.

a./ Redukció fém Zn-el.



Ha a vas, mint $\text{Fe}_2/\text{SO}_4/3$ van jelen úgy fém Zn hatására:



zinksulfat és 2 mol. ferrosulfat keletkezik, utóbbi kénsavval savanyított közegben 0,1 n.-

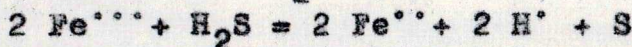
KMnO_4 oldattal mérhető az alábbi reakció egyenlet szerint.



A reakció befejezése után a fém Zn-t eltávolítjuk a reakciós egyenletből és a titrálást minden nehézség nélkül végrehajtjuk.

A permanganometrikus mérések a ferro-vas, illetve ferri-vas mérés esetében kitűnően használhatók és így sorozatos méréseknél a drágább és a jelenlegi KJ hiány miatt is célszerűen alkalmazhatók.²¹

b./ Redukció H_2S -el:



Tehát a kénhidrogén savanyú közegben a ferri-vasat ferro-vá redukálja, miközben kén válik ki:



A ferrosulfat ugyanúgy mérhető 0,1 n.- KMnO_4 oldattal, mint azt az a./ pontban leírtam.²²

c./ Redukció kénessavval:



hig kénssavas közegben:

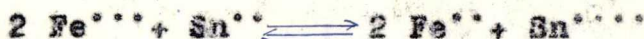


A keletkezett ferrosulfat 0,1 n.- KMnO_4 oldattal

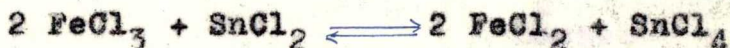
titrálható.

Redukálásnál a SO_2 -ot és H_2SO_3 -at főléslégben alkalmazzuk és a redukció befejezése után, mely hamar megy végbe, a SO_2 főléslégét forralással eltávolítjuk. E művelet meglehetősen sok időt vesz igénybe, úgy hogy a gyakorlatban csak ritkán nyert alkalmazást.²³

4./ Redukció stannochloriddal:

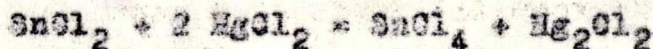


savanyú sósavas oldatban:



A stannochlorid a ferrichloridot ferrochloriddá redukálja, miközben maga stannichloriddá oxydálódik.

A redukció főléslé stannochlorid oldatban történik és a stanno-ion eltávolítására főléslé mennyiségű mercurichloridot kell hozzáadni:

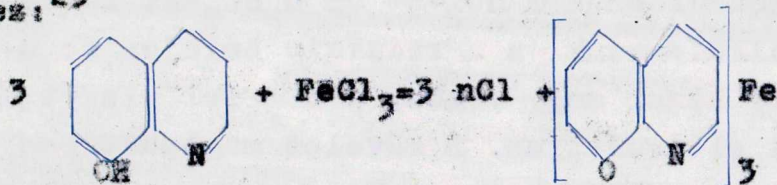


A stannochloriddal egyenértékű, oldhatatlan mercuriochlorid csapadék keletkezik és az oldatban maradt ferro-vas oxydimetrikusan mérhető.²⁴

2./ Ferri-vas meghatározás oxinnal
bromatometrikusan.

Ismert mennyiségű főléslé orto-oxychinolin

oldattal a ferri-vas oldhatatlan csapadékot képez:²⁵



Az oxychinolin feleslegét bromatometrikusan mérjük vissza.²⁶ A feles oxychinolin sósavas oldatában KBr-ot oldunk:



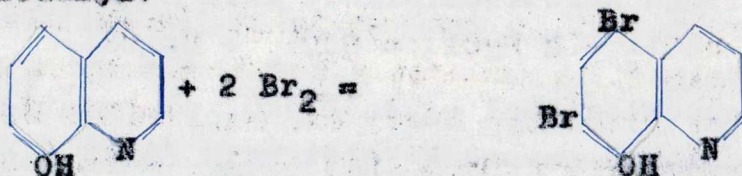
és 0,1 n.-KBrO₃ oldattal titráljuk; a KBrO₃ sósavas közegben:



bromsavvá alakul, ez pedig a már jelenlévő hidrogén bromiddal brómot tesz szabaddá:



a felszabadult brom az orto-oxy-chinolint diszstituálja:



Ha a reakciós oldatba csepegtő 0,1 n.-KBrO₃ oldat az orto-oxychinolin mennyiségét diszstituálta, a mérő oldat feles cseppje által felszabadult bróm az indikátornak használt metylvörös festéket, mely savanyu közegben vörös színű,

elaszinteleníti. Ez jelenti a végfolyamat, vagyis a titrálás végét.

3./ Ferri-vas meghatározása titantrichloriddal:



oldósavas közegben:



A ferrichlorid titantrichlorid hatására ferrochloriddá redukálódik, miközben a titantrichlorid titantetrachloriddá oxydálódik. Indikátorként KSCN oldatot használunk, amely addig, míg ferri-ion van az oldatban bíbervörös színű a ferrirhodanidtól:



a titrálást 0,1 n.- TiCl_3 oldattal végezzük. A titrálandó oldat mindaddig vörös színű marad, míg redukálatlan vas van jelen, ha az oldat elszintelenedett, vagyis a ferri-vas egész mennyisége átalakult ferro-vá, a titrálás be van fejezve, mert a ferro-ion rhodanidtól nem változik.

Tojásfehérje meghatározás formol titrálással.²⁸

A fehérjékre jellemző az amphoter karakter, ugyanis aminosav molekulák u.n. peptid-kötésben kötődnek egymással, ezáltal szabad secundaer amina-csoportot tartalmaz a fehérje molekula, amely bázikussá teszi, ugyanakkor szabad carboxyl gyököt is tartalmaz, amely viszont savkarakterét mutatja. Savval szemben bázisként, bázissal szemben tehát savként viselkedik.

Tojásfehérje vizes oldatához neutr. phenolphtalein indikátort adunk, majd neutralis formalin oldatot és 0,1 n.-NaOH-oldattal titráljuk rózsaszín szinig.

A fehérje secundaer amin-gyöke formalinnal reagál és elveszti bázikusságát:



Érvényre jut a carboxyl gyök által képviselt savkarakter, ilyenformán a tojásfehérje, mint gyenge sav phenolphtalein indikátor mellett 0,1 n.-NaOH-al mérhető.²⁹

A liq. ferri alb. sacch. esetében a fehérje

vashoz van kötve, mint ferri albuminat, ez pedig NaOH-al van oldatba tartva, így e módszer jelen esetben nem alkalmazható.

Nitrogén meghatározás Kjeldahl módszerrel
Andersen-Jensen módosítással:

Az összes nitrogént tartalmazó vegyületeknél, sőt nitro-és nitroso-vegyületeknél is alkalmazható, kivéve az azo,-diazo és pyrazol vegyületeket. A meghatározás lényege, hogy az organikus anyagot tömény kénsav és oxydációs anyagok /cupri, mercuri-sók/ hozzáadásával forralva elroncsoljuk. A forrpont emelésére kaliumsulfatot is adunk az oldathoz. A roncsolással a nitrogén teljes mennyisége ammoniává alakul. A forralás befejeztével a folyadékot luggal telítjük /kevés natrium-sulfiidot is adunk hozzá a mercuri-sók leválasztására/. Az ammoniát ezután ledesztilláljuk és meghatározzuk.

Az eljárást a következőképen végezzük: 200 cm-es Kjeldahl-lombikba megfelelő mennyiségű meghatározandó anyagot mérünk be, 10 gr kal. sulfatot, 1 gr kristályos cuprisulfatot, 0,75 gr mercurisulfatot, 20 cm tömény kénsavat és 0,01 gr graphitot adunk hozzá. A keveréket előbb óvatosan, majd erősebben melegít-

juk. Ha a bemeért anyag 1 gr-nyi mennyiségén kívül a többi már feloldódott /a maradék 1 gr-jára 5 cm tömény kénsavat számítunk/, megfelelő mennyiségű tömény kénsavat adunk hozzá. Az első heves reakció lezajlása után a lombik tartalmát újból felmelegítve, addig tartjuk gyenge forrásban, míg a folyadék zöldes színű lesz. Utána még kb. 2 óra hosszat forraljuk, a lombikot ferdén tartva és a forrás megindulásakor csiszolt üveg dugóval zárjuk el a lombikot. A forralás egyenletessé tételére üveggolyót dobunk a lombikba és a láng fölé asbest-hálót helyezünk, megakadályozva ezzel a túlhevítést.

Ha a vizsgálandó anyag chloridot is tartalmaz, úgy a mercurisulfatot csak akkor adjuk hozzá, ha azt kénsav, kaliumsulfat és cuprisulfat hozzáadása után főzéssel kiűztük.

A roncsolás elvégzése után a folyadékot lehűtjük kb. 100 cm vízzel hígítjuk és az eredeti lombikot e vízmennyiséggel többször gondosan átmosva egy másik jénai lombikba, amelybe kevés horzskövet, 90 cm nátronlugot, 10 cm natriumsulfid oldatot adva gyorsan összekötjük a destilláló készülékkel. A szedőbe ismert mennyiségű 0,1 n.-savat mérve megindítjuk a destillálást. Mialatt a lombikban lévő folyadék forr,

A rászerezelt tölcéséren keresztül 10 cm telített cuprisulfat oldatot öntünk a lombikba és kb. 10 cm folyadék mennyiséget átdestillálva, a destillálás megszakítása nélkül 10 cm vizet adunk a tölcéséren keresztül a folyadékhoz. Ezután addig folytatjuk a forralást, míg az egész folyadék-mennyisége át nem destillál, ezzel az összes ammonia a szedőbe jutva 0,1 n.-sósavval egyesül.

A destilláció után a szedőben levő oldathoz 8 csepp methylvörös-methylenkék indikátort adva 0,1 n.-NaOH oldattal színváltozásig titrálunk. Az elfogyasztott köbdifferenciákból kiszámítjuk a nitrogén tartalmat.

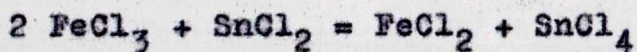
1 cm 0,1 n.-HCl = 0,00144 gr N.³⁰

Mielőtt a liq.ferri alb.sacch. vasalbuminat tartalmának méréséhez kezdenék a ferri-vas IV.gykvi jodometrikus titrálása helyett, a ferri-vasat ferro-vassá redukálva oxydimetrikusan mérem. E méréseket FeCl_3 oldatra állítottam be és a mérés-sorozat elvégzése után a vasalbuminat ferri-vastartalmának meghatározását dolgoztam ki.

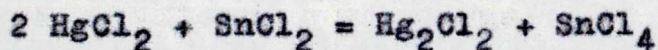
A tojásalbumin értékmeghatározását is kidolgoztam és e módszert előbb szárított tojásfehérje porra, majd a vas-albuminatra is átdolgoztam. Ezen mérések elvégzése után tértem át

munkám tulajdonképeni céljára, a liq.ferri alb. sacch. ferrialbuminjának értékmeghatározására.

A vasalbuminat ferri-vas tartalmának meghatározására a következő módszert dolgoztam ki; előbbiekben említettem, hogy a stannochlorid a ferri-vasat stanni-ionok képződése mellett ferro-vassá redukálja:



A redukálásra használt stannochlorid készítése: 30 gr granulált ónt 125 cm l,124 fajsúlyu sósavban oldunk és még fém ónnal érintkezve 1,2 literes üvegbe öntjük az oldatot, amelyben előzőleg 250 cm sósav és 750 cm viz elegyét öntjük és jól záró dugóval lezárjuk. Redukciókor a stannochloridot minimális fölöslegbe kell venni, redukció után a fölös stannochloridot 5%-os HgCl_2 oldat hozzáadásával stannivá oxydáljuk, miközben mercurio-chlorid csapadék válik le:



A redukálódott ferro-vasat Reinhard-Zimmermann oldat hozzáadása után 0,1 n.- KMnO_4 oldattal titráltam gyenge rózsaszín színig. A Reinhard-Zimmermann oldat hozzáadása azért szükséges, hogy a Cl-ionok jelenléte ne zavarja a KMnO_4 oldattal való titrálást.

/A Reinhard-Zimmermann oldat készítése:
 67 gr MnSO_4 + 500 kcm viz + 333 kcm H_3PO_4 /fs.
 1,3/ + 133 kcm conc. H_2SO_4 ad 1000/.

Számítások: I. $\text{Fe}^{+++} \rightleftharpoons \text{Fe}^{++}$

II. $2 \text{Fe}^{++} + \text{O} + 2 \text{H}^+ \rightleftharpoons 2 \text{Fe}^{+++} + \text{H}_2\text{O}$

$\text{Fe}^{++} + 1/2 \text{O} \rightleftharpoons \text{Fe}^{+++}$

55,84

1000 kcm 1,0 n.- KMnO_4

0,005584

1 kcm 0,1 n.- $\text{KMnO}_4 = f!$

Készítettem kristályos ferri-chloridból
 0,1 n.-oldatot /27,031 gr $\text{FeCl}_3 + 6 \text{H}_2\text{O}$ ad 1000/.
 Ebből csökkenő mennyiségben, tehát 25-20-15-10
 -5 kcm-nyi mennyiségeket vettem vizsgálat alá
 a következő módon: 200 kcm-es üveg dugós Erlen-
 meyer lombikba bemértem 25 kcm 0,1 n.-ferri-chlo-
 rid oldatot és 5 kcm 10%-os HCl -al megsavanyi-
 tottam, majd vízfürdőn kb. 70°C -ra felmelegítet-
 tem. Burettából addig csepegtettem redukáló
 stannochlorid oldatot, míg a sárgás-fehér szín
 el nem tűnt. Kb. 0,5 kcm redukáló oldatot ad-
 tam hozzá főléslégben és a lombikot bedugva
 vízzel gyorsan lehűtöttem. 10 kcm 5%-os sub-
 limat oldattal 2 percig állni hagytam, majd Re-
 inhard-Zimmermann oldatot adva hozzá rögtön tit-
 ráltam lassan rázogatva 0,1 n.- KMnO_4 oldattal
 rózsaszín színig:

ferri-vastartalom = $f_{\text{Fe}} \cdot 0,1 \text{ n.-KMnO}_4 \text{ kcm}$

Ellenőrzésként a IV.M.Gykv. jodometriás mérő módszerét alkalmaztam és eredményeimet a III.sz. táblázatban foglaltam össze.

III.sz.táblázat.

Bemért O,ln.-FeCl ₃ 6 H ₂ O kem	Számított Fe gr	IV.Gykv. szerint O,ln.- Na ₂ S ₂ O ₃ kem	Talált Fe gr	Elhasznált O,ln.- KMnO ₄ kem	Talált Fe gr	Különbség a számított és talált érték kö- szött gr.
25	0,13950	24,90 25,00 24,95 <u>24,95</u> 24,95	0,13940	25,05 24,95 25,00 <u>25,00</u> 25,00	0,13950	0,00000
20	0,11168	19,95 20,05 20,00 19,90 <u>19,97</u> 19,97	0,11152	19,95 19,95 20,00 <u>19,97</u> 19,97	0,11152	0,00016
15	0,08366	15,00 15,05 14,95 <u>15,00</u> 15,00	0,08366	14,95 15,05 14,95 <u>14,98</u> 14,98	0,08365	0,00001
10	0,05584	9,95 10,00 9,95 <u>9,97</u> 9,97	0,05567	10,00 10,05 9,95 <u>10,00</u> 10,00	0,05584	0,00000
5	0,02782	4,95 4,95 5,05 <u>4,98</u> 4,98	0,02781	5,00 4,95 4,95 <u>4,97</u> 4,97	0,02775	0,00007

A táblázatban feltüntetett eredmények szerint a ferri-vas, redukálás után oxydációs titrá-lással ugyanolyan pontosan mérhető, mint a IV. gykvi jodometriás eljárással, a minimális mérési hiba határán belül.

A ferri-albuminat ferri-vas tartalmának meghatározása a következőképen módosul:

Lemértem 5,584 gr vasalbuminatot kb. 700 kcm-es lombikba, 200 kcm vizet és 200 kcm 20%-os HCl-at adtam hozzá, majd vízfürdőn addig melegítettem, míg a vas oldatba nem ment, vagyis a visszamaradt rész ki nem fehéredett. Lehűtve a folyadékot 1000 kcm-es mérő-lombikba quantitative átmostam, majd 1000 kcm-re kiegészítettem vízzel. Összerázás után tömött szűrő-papíron szűrtem, első 50 kcm-ét elvetve a többi szüredéket jól záró száraz üvegbe öntöttem. E törzsoldatból, amely tulajdonképen ferri-chloridot tartalmaz, a meghatározást az előbb tárgyalt ellenőrző vizsgálatok mellett a következőképen végeztem:

Lemértem 200 kcm-es üveg dugós Erlenmeyer titráló lombikba 100 kcm szüredéket, vízfürdőn 70 C°-ra melegítve, a forró oldatba burettából addig csepegtettem, redukáló stannó-chlorid oldatot, míg a sárgás-fehér szín el nem tűnt. Kb.

0,5 kcm redukáló SnCl_2 oldatot még főlöslegbe adtam és a lombikot bedugva, csapvizzel gyorsan lehűtöttem, 10 kcm 5%-os HgCl_2 oldattal elegyítve két percig bedugva állni hagytam, majd 10 kcm Reinhard-Zimmermann oldat hozzáadása után rögtön titráltam, lassan rázogatva, 0,1 n.- KMnO_4 oldattal rózsaszín színig.

$$\text{ferri-vas tart.} = f_{\text{Fe}} \cdot 0,1 \text{ n.-KMnO}_4$$

$$\text{ferri-vas \%} = \frac{f_{\text{Fe}} \cdot 0,1 \text{ n.-KMnO}_4 \text{ kcm}}{a} \cdot 100$$

ahol a = bemért ferri-albuminat gr

$$f_{\text{Fe}} = 0,005584$$

Méréseim eredményeit a IV.M.gykvi jodometriás vas-albuminat vas-meghatározásával ellenőriztem a IV.sz.táblázat szerint.

IV. sz. táblázat.

Bemért törzs- oldat Kcm	Bemért Fe.-al- buminat gr	Számított Fe gr	Számított Fe %	IV. Gykv. szerin 0,1 n.-Na ₂ S ₂ O ₃ Kcm	Talált Fe gr	Talált Fe %	0,1 n.-KMnO ₄ Kcm	Talált Fe gr	Talált Fe %	Különbség a számított és talált érték között %
100	0,5584	0,11168	20,00	19,95 19,95 20,05 19,98	0,11160	19,98	20,00 20,05 19,95 20,00	0,11168	20,00	0,00
75	0,4188	0,08376	20,00	14,90 15,05 14,95 14,97	0,08359	19,96	14,95 15,00 14,95 14,97	0,08359	19,96	0,04
50	0,2792	0,05584	20,00	10,00 10,05 9,95 10,00	0,05584	20,00	9,95 10,00 10,00 9,98	0,05573	19,96	0,04
25	0,1396	0,02792	20,00	4,90 4,80 5,10 4,94	0,02759	19,76	4,95 5,00 4,95 4,98	0,02781	19,92	0,08

A ferri-chlorid ferro-vá redukálása és ennek permanganometrikus mérése, a vasalbuminat ferri-vas meghatározásánál a IV. gykvi jodometriás ferri-vas méréssel megegyezően jó eredményeket adott. Az eltérés a 20%-ot tartalmazó ferri-vastól középértékelve, a jodometriás mérésnél 19,94 vagyis 0,06%, az oxydimetriás mérésnél 19,96, vagyis 0,04%.

A vasalbuminat 20% ferri-vasat és 80% tojásalbumint tart lekötve. A IV. M. Gykv. a liq. ferri alb. sacch.-t a már említett előíratoktól eltérően, nem friss tojásfehérjéből és ferri-oxychlorid oldatból készítetteti, mert a friss tojásfehérje albumin mennyisége ellenőrizhetetlen. Megtörténhet, hogy a ferri-vas van főlöselegben, ennek eredménye a zavaros oldódás, illetve főlös tojásfehérje esetében a készítmény bomlása, megromlása, végül a vasalbuminat kicsapódása következik be.

Célszerű tehát a ferri-vashoz kötött tojásalbumin mennyiségének pontos ismerete, így már az előállításnál megállapíthatjuk, hogy van-e főlös tojásfehérje, illetve kevesebb-e. Így az előbb említett behatásokkal szemben ellenálló liq. ferri alb. sacch. készíthető.

E célból tiszta szárított tojásfehérje -port vettem először vizsgálat alá a következő,

Kleemann-Sarudi módosított Kjeldahl nitrogén-meghatározással. A mérés lényege az, hogy a tojásfehérjében levő organikus kötésű N, kénsavas ronsoláskor NH_3 -vá redukálódik, melyet a kénsav ammoniumsulfattá old:

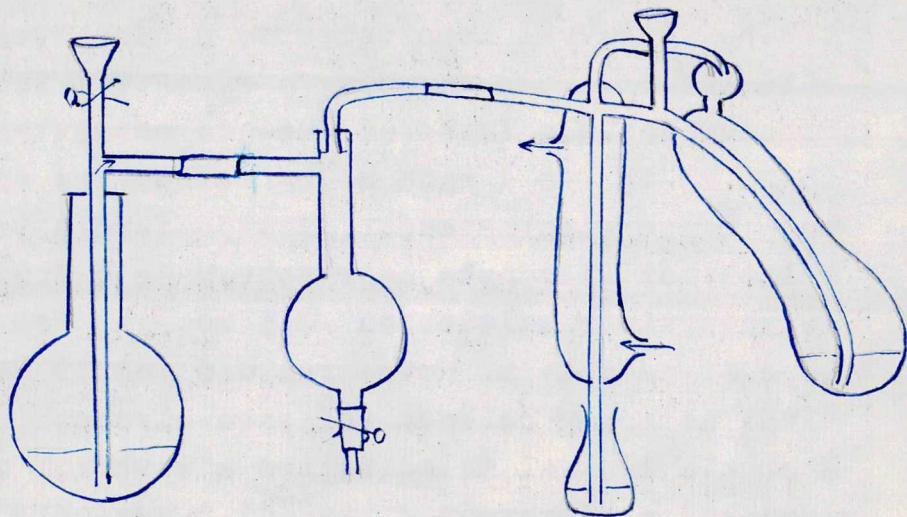


A ronsolás befejezése után NaOH-al felszabadítjuk az ammoniát és vizgőzzel quantitative átdestilláljuk a szedőben lévő fölös 0,1 n.-savba, ahol A II. egyenlet szerint megkötődik. A sav-fölsleget methylvörös-methylenkék indikátor alkalmazása mellett, 0,1 n.-NaOH oldattal mérjük vissza. Az ammonia által lekötött 0,1 n.-sav kem-eket szorozzuk a tojásfehérje faktorával /8,755-el/ megkapjuk a tojásfehérjét grammokban.

A vasalbuminat ferri-vas mérésénél 0,5584 gr-ból indultam ki, ennek tojásfehérje tartalma 0,4417 gr, a pro analys. tojásfehérje porból is 0,4417 gr-ot vettem a titrálás ellenőrzése céljából és e mennyiséget 25%-al csökkentettem, hogy végül a tojásalbumin és ferri-vas %-a összehasonlítható legyen.

A meghatározás menete a következő: Lemértem anal. mérlegem 0,4417 gr tojásfehérjét kb. 250-300 kem-tartalmu Kjeldahl lombikba, kb 5 kem

tömény kénsavval leöntöttem és néhány üveggyöngyöt adtam hozzá. Hogy az anyag a kénsavtól teljesen átnedvesedjen a lombikot ide-oda mozgattam és 15-20 mp-ig kis lángon melegítettem, az anyag nagy része elszínesedett. Ezután ferdén tartva a lombikot állványba szorítottam és a forró elegyhez kis részletekben /0,5 cm/ 10 cm H_2O_2 conc.-t adagoltam. Heves reakció indult meg, miáltal az anyag csaknem teljesen elroncsolódott. Most kis lánggal melegítettem a lombikot s a folyadékot a kénsavgőzök kezdődő távozásáig forraltam /kb. 5-10 percig/. A folyadék a még el nem roncsolódott lebontási és hidrolysis termékek elszínesedése folytán erősen megbarnult, 3-4 pernyi állás után kis részletekben még kb. 5 cm tömény H_2O_2 -t adtam a folyadékhoz, amittől az megvilágosodott. Rövid forralás után, hogy meggyőződjek a roncsolás teljes végbemeneteléről, a folyadékot újból betöményítettem a kénsav-gőzök kezdődő távozásáig, de a folyadék nem barnult meg, jeléül annak, hogy az elroncsolás teljes /ha esetleg nem roncsolódik el teljesen, úgy a conc. H_2O_2 adagolást és forralást még a kívánalmak szerint ismételjük/.



Az ammonia destillálásához a lombik tartalmát átvittem quantitative a Parnas-Wagner destilláló berendezés lombikjába úgy, hogy 60 kcm vízzel higitottam és e víz mennyiséggel mostam át gondosan a készülék lombikjába, majd 33%-os NaOH oldattal meglugosítottam lakmusz jelenlétében, 30 kcm-t adva a lugból. A szedőlombikba 50 kcm 0,1 n.- H_2SO_4 -t mérve a készülék szedőcsövét egészen besüllyesztve a szedőlombik tartalmába, megkezdtem a destillálást, 1/2 óra alatt az összes ammonia mennyiség átáramlott a szedőlombikba. Most a sze őcsövön levő esetleges anyagot is gondosan belemosva a szedőlombikba, néhány csepp methylvörös-methylenkék indikátor hozzáadása után 0,1 n.-NaOH oldattal a fölös savat visszamértem ibo-

lya-szintől a zöldes ibolya-szinig.

tojásfehérje mennyiség = $f_{ff} \cdot a - b / 2$

ahol $f_{ff} = 8,755$

a. = 0,1 n.-H₂SO₄ cm

b. = 0,1 n.-NaOH cm

a-b. = NH₃ által megkötött 0,1 n.-H₂SO₄ cm,
kettővel azért szorozzuk, mert a lemerít tojás-
fehérje mennyiségnek a felét titráltuk.

Mérési eredményeimet az V.sz.táblázatban
foglaltam össze.

V.sz.táblázat.

Bemért tojásfe- hérje gr	Fölös 0,1 n.- H ₂ SO ₄ cm	Titrálási 0,1 n.- NaOH cm	Kötött 0,1 n.- H ₂ SO ₄ cm	Talált tojásfe- hérje gr	Talált és bemért kö- zötti kb- ság gr
0,4417	30,00	4,80 4,75 4,80 4,78	25,22	0,4416	0,0001
0,3312	30,00	11,25 11,30 11,20 11,25	18,75	0,3284	0,0028
0,2208	20,00	7,45 7,40 7,40 7,42	12,58	0,2254	0,0046
0,1104	20,00	13,75 13,80 13,75 13,77	6,23	0,1066	0,0038

Az eredmények alapján a Kjeldahl, illetve a módosított Kleemann-Sarudi-eljárással a tojásfehérfe pontosan mérhető.

A Kleemann-Sarudi által módosított Kjeldahl-féle nitrogén meghatározásnak igen figyelemre méltó előnyei vannak. 1. A gyorsaság, a meghatározás egyszerűbb volta nagy időmegtakarítást jelent. 2. Nagyobb pontosság; a titrálásnál mindössze 40-50 cm folyadék átdestillálása révén a titrálandó folyadék térfogata alig 100 cm lévén, az indikátor színátcsapása így jobban megfigyelhető, mint az előbbi eljárásoknál. 3. Egyszerűbb kivitel; az eljárásnál a katalikusan ható fémek, továbbá a kaliumsulfat és kaliumsulfid hozzáadása elmarad.

A ferri-albuminat meghatározását hasonló módon végeztem el. Eredményeimet a VI.sz. táblázat mutatja.

VI.sz.táblázat.

Bemért vas- albuminat gr	Számított fe- hérje gr	Számított fe- hérje %	Fülsz 0,1 n.- H ₂ SO ₄ kcm	Titrálási 0,1 n.-NaOH kcm	Kötött 0,1 n.- H ₂ SO ₄ kcm	Talált fehér- je gr	Talált fehér- je %	Számított és talált fehérje különbség %
0,5584	0,4417	80,00	30,00	4,85 4,80 4,75 4,80	25,20	0,4412	79,02	-0,98
0,4188	0,3312	80,00	30,00	11,10 11,00 11,20 11,10	18,90	0,3308	79,02	-0,98
0,2792	0,2254	80,00	20,00	7,35 7,45 7,40 7,40	12,60	0,2208	79,02	-0,98
0,1396	0,1104	80,00	20,00	13,80 13,70 13,75 13,75	6,25	0,1095	78,40	-1,60

Összeadva a talált fehérje %-okat, középértékelve 1,13%-al kevesebb fehérjét találtam a ferri-albuminátban a számított 80%-nál. Mivel a ferri-vas mérésénél is kevesebbet kaptam a számított értéknél, valószínűnek tartottam, hogy a vas-albuminát minimális nedvességet tartalmaz. E feltevésem helyesnek is bizonyult, mert 1 gr mennyiségű próbákat súlyállandóságig számitva, párhuzamos méréseket végeztem és 0,78% nedvességet találtam középértékelés után. Levonva 1,13-ból = 0,35% hibahatár mellett végeztem méréseimet, ami elfogadhatónak bizonyult.

Összehasonlításképen a ferri-vas és tojásfehérje mérést összefoglalva az analysis eredménye a következő. Lásd a VII.sz. táblázatot.

VII.sz. táblázat.

Alált fehérje %	Alált fehérje gr	Számított fehérje %	Számított fehérje gr	Alált Fe %	Alált Fe gr	Számított fehérje gr	Számított fehérje %	Alált fehérje gr	Alált fehérje %
0,5584	0,11168	20,00	0,11168	20,00	0,4417	80,00	0,4412	79,02	
0,4188	0,08376	20,00	0,08353	19,96	0,3312	80,00	0,3308	79,02	
0,2792	0,05584	20,00	0,05573	19,96	0,2254	80,00	0,2208	79,02	
0,1396	0,02792	20,00	0,02781	19,92	0,1104	80,00	0,1095	78,40	

Ezekután áttérek a liq.ferri alb.sacch. ferri-albuminat meghatározására:

A következőkép jártam el; lemértem analitikai mérlegen porcelláncsészén 20 gr liq.ferri alb. sacch.-t. Az alkohol elűzése végett szárazra pároltam és kiizzitottam. A cukor közben elszene-sedett és pár csepp conc. HNO_3 -al előbb óvatosan hevitettem, majd újból kiizzitottam. A salétrom-sav az organikus maradékokat, a közben redukálódott fém vasat és ferri-vasat /ferrioxiddá/ el-oxydálta. A maradékot 10 ccm 10% HCl -al oldatba vittem és forró-vizzel quantitative belemostam 200 ccm-es titráló-lombikba. A folyadékot ezután kb. 70 $^{\circ}$ -ra melegitettem és burettából addig csepegtettem hozzá redukáló stannóchlorid oldatot, míg a sárgás-fehér szín el nem tűnt, kb, 0,5 ccm fölös redukáló oldat hozzáadása után elzárva a lombikot dugójával, gyorsan lehütöttem, majd 10 ccm 5%-os HgCl -al két percig állni hagytam. Ezután 10 ccm Reinhard-Zimmermann oldatot adtam hozzá és lassan rázogatva rögtön titráltam 0,1 n.- KMnO_4 oldattal rózsaszín színig.

$$\text{ferri-vas } \% = \frac{f}{f_c} \times 0,1 \text{ n.-KMnO}_4 \text{ ccm/} \times 5$$

F e h é r j e m e g h a t á r o z á s .

Lemértem 20 gr liq.ferri alb.sacch.-t porcellán csészében és hig H_2SO_4 kis részleteivel quantitative belemostam kb. 250 kcm-es Kjeldahl lombikba, 15 kcm conc. H_2SO_4 -at adtam hozzá, majd 5 kcm conc. H_2O_2 oldatnak részletekben való adagolásával óvatosan melegítettem addig, míg az oldat teljesen ki nem tisztult. A tiszta oldatot ezután 100 kcm-es mérőlombikba óvatosan átmostam kevés vízmennyiséggel quantitative és a jelig felöntöttem vízzel. Összerázás után 50 kcm-et pipettáztam a destilláló lombikba, amelybe előzőleg 50 kcm vizet öntöttem. A továbbiakban a tojásfehérjénél leírtak szerint jártam el.

$$\text{fehérje \%} = /f_{ff} \cdot a-b/.10$$

ahol f_{ff} = 8,755 tojásfehérje faktor

a = főlös 0,1 n.- H_2SO_4 kcm

b = 0,1 n.-NaOH kcm

a-b = NH_3 által megkötött 0,1 n.-

H_2SO_4 kcm.

Eredményeimet a VIII.sz.táblázatban foglaltam össze.

VIII.sz.táblázat.

Mérések száma	Bemért liq. ferri alb. sacch. gr	Számított Fe %	Gykvi 0,1 n. $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ cm	Talált Fe %	0,1 n.- KMnO_4 cm	Talált Fe %	Számított fehérje %	Fehős 0,1 n.- H_2SO_4 cm	Titrálási 0,1 n.- H_2SO_4 cm	Kötött 0,1 n. H_2SO_4 cm	Talált fe- hérje %
I.	20,0	0,30	5,35	0,2987	5,40	30,15	1,20	20,0	6,55	13,45	1,188
II.	20,0	0,30	5,35	0,2987	5,40	30,15	1,20	20,0	6,60	13,40	1,173
III.	20,0	0,30	5,30	0,2960	5,35	29,87	1,20	20,0	6,60	13,40	1,173
Közép- érték	20,0	0,30	5,33	0,2978	5,38	30,05	1,20	20,0	6,58	13,42	1,178

A ferri-vas tartalom jodometrikus méréssel 29,78%-ot adott, míg oxydimetrikus méréssel 30,05 %-ot. Eltekintve a titrálási hibáktól, a mérés megfelel a IV.M.Gykv. által megkövetelt 0,2848-0,3127% közötti ferri-vas tartalomnak.

Mivel a liq.ferri alb.sacch. 1,5% vasalbuminatot tartalmaz, a ferri-vashoz kötött fehérje mennyisége 1,2%. Eredményképen a középértéket felkerekítve 1,18%-ot kaptam. E csökkenés várható is volt, mert ferri-albuminat pulv. meghatározásánál 80% helyett, csak 78,02% fehérjét találtam.

Ö s s z e f o g l a l á s .

Munkám célja a IV.M.Gykv.-ben hivatalos liq. ferri alb.sacch. fizikai és kémiai vizsgálata. - A készítmény elő állításánál betartottam néhány, külföldi gyógyszerkönyvek által is tanácsolt módozatot, természetesen szem előtt tartva a IV.M. Gykv. minden idevonatkozó utasítását, melyek a készítmény jobb és helyesebb előállítását célozzák. Eltérően a IV.M.Gykv.-től az előállításnál kiforralt /széndioxydmentes/ vizet használtam a hydroxyd tartalom csökkenésének meggátolására. A vas-albumin oldása után csak 24 óra múlva adtam hozzá a többi komponenseket, ezzel a vas-albumin tökéletesebb oldódását biztosítottam. Továbbá megállapítottam, a szükséges hydroxyd tartalmat, amelynél az oldódás tökéletesen végbemehet.

A készítmény eltartására vonatkozóan a külső hatásokkal szemben is vizsgálatokat végeztem, valamint a sav, lug, alkohol és a mindennapi recepturában előforduló egyéb gyógyszereknek a liq. ferri alb.-ra gyakorolt hatását is vizsgálat tárgyává tettem.

A ferri-vas meghatározását a IV.M.Gykv. jodometriás módszerétől eltérően, stannochloridos

redukció után oxydimetriás módszerrel végeztem, mellyel a IV.M.Gykv.-el egyező eredményeket kaptam.

A IV.M.Gykv. a liq.ferri alb.sacch. fehérje tartalmát nem határoztatja meg. Azonban fontos volt tudni a készítmény pontos fehérje tartalmát, mint azt dolgozatomban már kihangsúlyoztam. Ugy a ferrialbuminat, valamint az ebből készült liq.ferri alb.sacch.-ban a vashoz kötött fehérjét Kleemann-Sarudi által módosított Kjeldahl módszerrel határoztam meg. Ezt pedig pro analys.tojásfehérje meghatározásával ellenőriztem azért, hogy az alkalmazott módszer illetve ennek eredményei jók-e. Ezen eredményeim is megbízhatóknak bizonyultak.

Kísérleteim eredményeit egybevetve megállapítható, hogy a IV.M.Gykv. előírata szerinti előállítás helyes, mert az alkalmazott ferrum albuminatum pulv. sem ferri-vas fölösleget, sem szabad fehérjét nem tartalmaz, ami az oldást illetve az eltartást akadályozná.

A készítésnél fontos a hydroxyd tartalom pontos betartása, ezáltal a ferrum albuminatum tökéletes oldása.

A készítmény 10-20 C°-os hőmérsékleten, barna üvegben leparaaffinozva, fénytől védett helyen változás nélkül hónapokig eltartható.

Ugy a vas, valamint fehérje meghatározása-
im azt mutatják, hogy a gyárilag tökéletesen elő-
állított vasalbumin a fehérjét teljesen kötésben
tartja, ha a IV.M.Gykv. utasítása szerint ponto-
san járunk el a készítésnél, minden követelmény-
nek megfelelő készítményt nyerünk.

Munkám befejezésével, mely hálával mondok köszönetet szeretett professoromnak Dávid Lajos dr. e.ny.r.tanár urnak, a Gyógyszerészeti Intézet és Egyetemi Gyógyszertár igazgatójának, hogy értékes utmutatásával és szives jóindulatával lehetővé tette munkám sikeres elvégzését.

Köszönetet mondok dr. Novák István e.m. tanár, fővegyszerész urnak azért a szives figyelméért, mellyel munkámat mindvégig kísérte.

I r o d a l o m .

1. Baradlai-Bárony: A magyar gyógyszerészet története. II.10./1930/
2. Balogh: Kommentár.XX./1879/
3. O.Anselmico-E.Gilg: Komm.z.Deutschen Arzneibuch 6.II.37./1926/
4. Dávid: Gyógyszerészet I. 288 /1927/
5. Vámosy-Mansfeld: Gyógyszertan. 176,177,178. /1944/
6. Dávid: Gyógyszerészet: I.285,286,287./1927/
7. Hager: Handb. der Pharm. I.1250./1930/
8. Roboz: Gyógysz.vizsg. I.227,228./1933/
9. O.Anselmico-E.Gilg: Komm.z.Deutschen Arzneibuch 6.II.36,37,38,39./1926/
10. Ph.Hg.IV.216 /1933/
11. Mikó: Kommentár 328,329.
12. Pharm.Zeitung Berlin 81./1928/
13. Ph.Hg.IV.167,168./1933/
14. Ph.Hg.IV.215,216./1933/
15. Dávid: Gyógyszerészet Pótfüzet 11.
16. Zechmeister: Org.chemia I.74./1930/
17. Zechmeister: Org.chemia I.213./1930/
18. Ph.Hg.IV.167,168./1933/
19. Ph.Hg.IV.215,216./1933/

20. Putnoki: Kommentár a IV.M.Gykv. mérőmódszai
reihez 158./1939/
21. Kolthoff: Die Massanalyse II.326./1931/
22. Kolthoff: Die Massanalyse II.329./1931/
23. Kolthoff: Die Massanalyse II.330./1931/
24. Kessler: Z.f.anal.Chem.11,249./1872/
25. Berg R.: Journ.f.prakt.Chem.115,178./1927/
26. Berg R.: Pharm Ztg.71,1542./1926/
27. Knecht E.: Ber.33,1550./1903/;37,3829 /1907/
28. Harris L.J.: Proc.Royal Soc. London 95500
/1923/
29. Jodidi S.L.: Journ.Chem.Soc.40,1031/1918/
30. Putnoki: Komm.a IV.M.Gykv.mérőmódsz.188
189./1939/
31. Reinhard: Chem.Ztg.13,323 /1889/



