

Prom. Nr. 2953

**Über die Identitäts-, Reinheitsprüfung  
und Gehaltsbestimmung einiger  
stickstoffhaltiger Arzneimittel**

Von der  
EIDGENÖSSISCHEN TECHNISCHEN  
HOCHSCHULE IN ZÜRICH  
zur Erlangung  
der Würde eines Doktors der Naturwissenschaften  
genehmigte

PROMOTIONSARBEIT

vorgelegt von  
**ERIKA FISCHER**  
dipl. Apothekerin  
von Luzern und Triengen, LU

Referent: Herr Prof. Dr. J. Büchi  
Korreferent: Herr Prof. Dr. H. Flück

JURIS-VERLAG ZÜRICH

1960

**Meinen lieben Eltern**

Meinem verehrten Lehrer,

Herrn Prof. Dr. Dr. h.c. J. Büchi,

danke ich herzlich für das meiner Arbeit entgegengebrachte wohlwollende Interesse.

Leer - Vide - Empty

## INHALTSVERZEICHNIS

|  |    |
|--|----|
| 1. Einleitung  | 9  |
| 2. Allgemeiner Teil  | 10 |
| 2.1 Allgemeine Bemerkungen zu häufig wiederkehrenden Prüfungsmethoden                              | 10 |
| 2.1.1 Sinnenprüfungen  | 10 |
| 2.1.2 Schmelzpunkt   | 10 |
| 2.1.3 Stammlösung  | 10 |
| 2.1.4 Bestimmung des pH-Wertes   | 12 |
| 2.1.5 Identitätsprüfungen  | 12 |
| 2.1.5.1 Ammonreineckat   | 13 |
| 2.1.5.2 Tetraphenylbor-Natrium   | 14 |
| 2.1.5.3 Pikrinsäure  | 16 |
| 2.1.5.4 Zusammenstellung und Auswertung der Identitätsreaktionen einiger sympathomimetischer Amine | 16 |
| 2.1.6 Reinheitsprüfungen   | 19 |
| 2.1.7 Quantitative Bestimmungen  | 21 |
| 2.1.7.1 Feuchtigkeitsgehalt  | 21 |
| 2.1.7.2 Verbrennungsrückstand  | 22 |
| 2.1.7.3 Optische Drehung   | 22 |
| 2.1.7.4 Spektrophotometrie   | 22 |
| 2.1.7.5 Gravimetrische Methoden  | 22 |
| 2.1.7.6 Massanalytische Methoden   | 23 |
| 2.1.7.6.1 Argentometrische Gehaltsbestimmungen   | 23 |
| 2.1.7.6.2 Bromometrische Gehaltsbestimmungen   | 23 |
| 2.1.7.6.3 Azidimetrische Gehaltsbestimmungen   | 24 |
| 2.1.7.6.4 Titration mit Perchlorsäure in Eisessig  | 24 |
| 2.1.7.6.5 Stickstoffbestimmung nach Kjeldahl   | 25 |
| 2.2 Verwendete Reagenzien  | 26 |
| 3. Spezieller Teil   | 27 |
| 3.1 d-Amphaethaminum sulfuricum  | 27 |
| 3.2 l-Arterenolum bitartaricum   | 37 |
| 3.3 Isoprenalinum sulfuricum   | 49 |
| 3.4 Methamphaethaminum hydrochloricum  | 60 |
| 3.5 Oxedrinum tartaricum   | 73 |
| 3.6 Tolazolinum hydrochloricum   | 83 |

|      |                             |     |
|------|-----------------------------|-----|
| 3.7  | Carbacholum                 | 93  |
| 3.8  | Methacholinium chloratum    | 102 |
| 3.9  | Neostigminum bromatum       | 112 |
| 3.10 | Succinylcholinium chloratum | 122 |

**In Tabellen bedeuten:**

**+ = positiver Ausfall einer Reaktion**

**- = negativer Ausfall einer Reaktion**

**Römische Zahlen bedeuten die Nummer des untersuchten Handelsmusters**

Folgenden Firmen sind wir zu besonderem Dank verpflichtet, da sie uns kostenlos Muster für unsere Untersuchungen zur Verfügung gestellt haben:

Abbott Laboratories, Genève  
Biorganic Laboratories Inc., East Paterson, USA  
C.H.Boehringer Sohn, Ingelheim /am Rhein  
Burroughs Wellcome & Co., London  
Chemo Puro, Newark, USA  
CIBA A.G., Basel  
Cilag A.G., Schaffhausen  
Endo Products Inc., Richmond Hill, USA  
Dr. Hirzel, Pharmazeutika, Zürich  
Hoechst Farbwerke A.G., Frankfurt /am Main  
F. Hoffmann - La Roche & Co. A.G., Basel  
E. Merck A.G., Darmstadt  
Merck, Sharp & Dohme Internat., New York  
Nordisk Droge- & Kemikalieforsretning A/S, Kopenhagen  
Pharmacolor A.G., Basel  
Richlyn Laboratories, Philadelphia  
Squibb International Division, New York  
Temmler - Werke, Hamburg  
Upjohn Company, Kalamazoo, Michigan, USA  
West - Ward Inc., New York

Leer - Vide - Empty



## 1. EINLEITUNG

### 1.1 Problemstellung

Die für die vorliegende Arbeit gestellte Aufgabe lautete, Prüfungsmethoden für die folgenden, neu in die Pharmakopöe aufzunehmenden Arzneistoffe auszuarbeiten:

#### Auf den Sympathikus einwirkende

Erregende Stoffe (Sympathomimetika = Adrenergica)

d-Amphaethaminum sulfuricum

l-Arterenolum bitartaricum

Isoprenalinum sulfuricum

Methamphaethaminum hydrochloricum

Oxedrinum tartaricum

Lähmende Stoffe (Sympatholytika = Adrenolytica)

Tolazolinum hydrochloricum

#### Auf den Parasympathikus einwirkende

Erregende Stoffe (Parasympathomimetika = Cholinergica)

Carbacholum

Methacholinium chloratum

Neostigminum bromatum

#### Curarimetische Stoffe

Sie hemmen die Auswirkung von Nervenreizen auf die Skelettmuskulatur

Succinylcholinium chloratum

Um diesem Zweck entsprechen zu können, haben wir uns bemüht, Identitäts- und Reinheitsprüfungen sowie quantitative Methoden so zu wählen, dass sie in den Rahmen des schweizerischen Arzneibuches passen. Vorbilder waren uns dabei die Arbeiten von BUTZ <sup>1)</sup>, ENGLER <sup>2)</sup> und ROESLI <sup>3)</sup>. Es wurden auch Methoden be-

---

1) P.W.BUTZ, Ueber die Prüfung und Gehaltsbestimmung einiger stickstoffhaltiger Arzneimittel (Diss. ETH Zürich, 1942).

2) W.H.ENGLER, Ueber die Prüfung und Gehaltsbestimmung einiger Sulfonamide (Diss. ETH Zürich, 1949).

3) S.R.ROESLI, Ueber die Identitäts-, Reinheitsprüfung und Gehaltsbestimmung einiger Antihistaminika und Neuroplegika (Diss. ETH Zürich, 1957).

rücksichtigt, welche während der Durchführung dieser Arbeit im III. Supplement zur Ph. Helv. V erschienen sind oder als Vorschläge für die Ph. Helv. VI ausgearbeitet worden sind.

## 2. ALLGEMEINER TEIL

### 2.1 Allgemeine Bemerkungen zu häufig wiederkehrenden Prüfungsmethoden

#### 2.1.1 Sinnenprüfungen

Bei den in der vorliegenden Arbeit untersuchten Substanzen handelt es sich durchwegs um kristalline Pulver. Der Vorschlag von ROESLI<sup>3)</sup>, die Farbe gegen weisses Filterpapier zu vergleichen, erwies sich als vorteilhaft.

Auf Geschmacksproben wurde dort verzichtet, wo es sich um stark wirkende Arzneimittel mit kleiner Maximaldosis handelt.

#### 2.1.2 Schmelzpunkt

Die Schmelzpunktsbestimmungen wurden in der Apparatur der Ph. Helv. V nach den dort aufgeführten Bedingungen durchgeführt; es wurden somit nichtkorrigierte Schmelzpunkte bestimmt. Wo Abweichungen in der Durchführung (vorheriges Trocknen der Substanz im Trockenschrank, Zuschmelzen des Kapillarröhrchens und Vorwärmen der Badflüssigkeit) als notwendig erachtet wurden, finden sich diese Angaben jeweils im Text.

In Tabelle 1 sind die Vorschriften zur Schmelzpunktsbestimmung verschiedener Pharmakopöen zusammengestellt. Vergleichshalber führen wir in Tabelle 2 die Schmelzpunktsforderungen anderer Pharmakopöen für die hier untersuchten Substanzen, sowie die von uns vorgeschlagenen nichtkorrigierten und die nach den Angaben im Kommentar zur Ph. Helv. V (aus der Arbeit von LIEM<sup>4)</sup> entnommen) umgerechneten Intervalle nebeneinander auf.

---

4) H. T. LIEM, Ueber die Reinheitsprüfung officineller Alkaloide (Diss. ETH Zürich, 1928).

Tabelle 1  
Schmelzpunktsbestimmungs-Methoden verschiedener Pharmakopöen

| <u>Pharmakopöe</u>                    | <u>korrigiert oder nichtkorrigiert</u> | <u>Definition des Intervalles</u>                            | <u>Vorgehen</u>  |
|---------------------------------------|--|--|--|
| Ph. Helv. V                           | nichtkorrigiert                        | Tröpfchenbildung bis Zusammenfließen                         | nicht vorwärmen, ab 10° unterhalb des Schmelzpunktes 2° pro Minute steigern                          |
| USP XV                                | korrigiert                             | Substanz fällt gegen die Wand der Kapillare bis ganz flüssig | vorwärmen bis 30° unterhalb des Schmelzpunktes, dann 3° pro Minute steigern                          |
| Brit. Ph. 1958                        | korrigiert                             | Verflüssigung bis Meniskusbildung                            | vorwärmen bis 10° unterhalb des Schmelzpunktes, dann 3° pro Minute steigern                          |
| Ph. Internat. I                       | korrigiert                             | Tröpfchenbildung bis Meniskusbildung                         | nicht vorwärmen, bis 15° unterhalb des Schmelzpunktes 3° pro Minute, dann 1 - 2° pro Minute steigern |
| Ph. Dan. IX                           | korrigiert                             | Zusammensintern bis völlig geschmolzen                       | vorwärmen bis 15° unterhalb des Schmelzpunktes, dann 1 - 2° pro Minute steigern                      |
| Vorschläge für den Nachtrag zum DAB 6 | nichtkorrigiert                        | Tröpfchenbildung bis völlig geschmolzen                      | nicht vorwärmen, ab 10° unterhalb des Schmelzpunktes 2° pro Minute steigern                          |

Tabelle 2

Schmelzpunkts-Forderungen für die untersuchten Substanzen in verschiedenen Pharmakopöen, verglichen mit den vorgeschlagenen Intervallen, welche nach Ph. Helv. V bestimmt wurden und den entsprechenden korrigierten Werten

| Substanz                          | USP XV korr. | Ph. Int. I korr. | Ph. Dan. IX korr. | B. P. 58 BPC 54 korr. | Nachtrag DAB 6 nichtkorr. Svenska F IX* | Unsere Vorschläge nach Ph. Helv. V nichtkorr. | Diese Vorschläge korr. |
|-----------------------------------|--------------|------------------|-------------------|-----------------------|---|---|------------------------|
| l-Arterenolum bitartaricum        | 100-106°     | 100-106°         | 100-106°          | 103°                  | 100-106°                                | 99-104°                                       | 99,6-104,8°            |
| Isoprenalinum sulfuricum          |              | 125-128°         |                   | 128°                  |   | 122-127°                                      | 123,5-128,7°           |
| Methamphaethaminum hydrochloricum | 171-175°     |                  |                   | 172-174°              | 171-175°                                | 169-172,5°                                    | 172,5-176,3°           |
| Oxedrinum tartaricum              |              |                  | 188-192°          |                       | *178-182°                               | 179-185°                                      | 183 -189,3°            |
| Carbacholum                       | 201-205°     | 207-211°         | 208-211°          | 210°                  |   | 193-197°                                      | 197,7-202°             |
| Methacholinium chloratum          | 170-173°     |                  |                   | 170-173°              |   | 164-167°                                      | 167,3-170,5°           |
| Succinylcholinium chloratum       | 160-164°     |                  |                   | 160°                  |   | 156-160°                                      | 159 -163,2°            |
| Tolazolinum hydrochloricum        | 172-176°     |                  |                   | 172-176°              |   | 168-172°                                      | 171,5-175,7°           |

### 2.1.3 Stammlösung

Für jede Substanz wird die zur Herstellung einer 0,05 oder 0,1 m-Stammlösung notwendige Menge vorerst in möglichst wenig, aber doch mindestens 2 ml frisch ausgekochtem und wieder erkaltetem Wasser gelöst. Diese Mindestmenge ist nötig, weil mit einer gleich hohen Schicht Farb-Vergleichslösung, wie sie ins III. Supplement der Ph. Helv. V aufgenommen werden soll, verglichen wird. Solchermassen kann die Löslichkeit normiert und auf wasserunlösliche sowie färbende Verunreinigungen geprüft werden. Hierauf wird diese konzentrierte Stammlösung verdünnt, um in den Bereich der bei der Reinheitsprüfung gewünschten Empfindlichkeit zu gelangen.

### 2.1.4 Bestimmung des pH-Wertes

Für die Pharmakopöe-Vorschrift wird der pH-Bereich nach den Farbtabelle zum III. Supplement der Ph. Helv. V normiert. Für die Festsetzung der Vorschläge der pH-Bereiche wurde auf die experimentell ermittelten Werte abgestellt. Kontrollehalber wurden ausserdem alle pH-Werte mit einem Metrohm-pH-Meter, Typ E 157 (Glas-Kalomelektrode) bestimmt. Die Differenzen zwischen der kolorimetrischen und der elektrometrischen Bestimmung betragen in der Regel  $\pm 0,05$  bis  $0,15$  pH-Einheiten. Dieses Resultat lässt erkennen, dass sich die Methode der Ph. Helv. V bei unseren Untersuchungen bewährt hat. Bei den geprüften Stoffen traten mit den vorgeschriebenen Indikatoren weder Verfärbungen noch Niederschläge auf. Eine gewisse Schwierigkeit liegt in der Notwendigkeit des Farbvergleiches einer Lösung mit einem gedruckten Farbmuster.

### 2.1.5 Identitätsprüfungen

Identitätsreaktionen, welche in den allgemeinen Teil der Ph. Helv. V aufgenommen sind, wurden nach diesen Vorschriften ausgeführt. Da dort noch keine Identitätsprüfung auf Tartrat existiert, wurde diejenige nach dem Vorschlag für die Ph. Helv. VI von folgendem Wortlaut angewendet:

Wird die Lösung mit dem gleichen Volumen  $\beta$ -Naphthol RS gemischt, mit 100-proz. Schwefelsäure unterschichtet und dann die Schwefelsäure über kleiner Flamme vorsichtig erhitzt, so bildet sich an der Grenzzone der Schwefelsäure ein blauer bis grüner Ring.

Zur Identifizierung wurden von allen untersuchten Substanzen Derivate hergestellt und deren Schmelzpunkte bestimmt. Dazu sind folgende allgemeine Bemerkungen zu machen:

### 2.1.5.1 Ammonreineckat

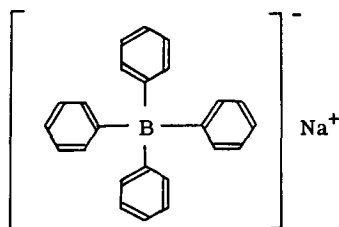
Zur Herstellung von Derivaten wurden 2 ml der 0,1 m-Stammlösung mit 1 ml Ammonreineckat versetzt. Das Reagens wurde nach der Vorschrift der USP XV hergestellt: 0,5 g  $\text{NH}_4[\text{Cr}(\text{NH}_3)_2(\text{SCN})_4]$  werden mit 20 ml Wasser geschüttelt und filtriert; es ist innerhalb von 48 Stunden zu verbrauchen. Das Ausfallen des Niederschlages wird durch Kratzen mit einem Glasstab meist beschleunigt.

Die Derivate wurden aus Wasser oder aus Mischungen von Wasser und Weingeist oder Wasser und Aceton umkristallisiert. Bei den einzelnen Substanzen stellten wir experimentell fest, welche Lösungsmittelmischungen sich am besten eignen. Sie finden sich in der folgenden Tabelle zusammengestellt.

Tabelle 3  
Herstellung und Schmelzpunkte der Reineckate

| Substanz                               | Methode  | Schmelzpunkt<br>(nichtkorrigiert) |
|--|--|-----------------------------------|
| d-Amphaethaminum<br>sulfuricum 0,1 m   | 4 ml Stammlösung + 2 ml Reagens,<br>aus 1 ml $\text{H}_2\text{O}$ auf dem Wasserbad<br>umkristallisieren, trocknen bei $105^\circ$                         | 154 - $157^\circ$                 |
| Tolazolinum<br>hydrochloricum<br>0,1 m | 2 ml Stammlösung + 1 ml Reagens,<br>aus 3 ml heissem $\text{H}_2\text{O}$ umkristalli-<br>sieren, trocknen bei $105^\circ$                                 | 173 - $176^\circ$                 |
| Carbacholum 0,1 m                      | 2 ml Stammlösung + 1 ml Reagens,<br>aus 0,3 ml Weingeist + 1,2 ml $\text{H}_2\text{O}$<br>auf dem Wasserbad umkristallisieren,<br>trocknen bei $105^\circ$ | über $250^\circ$                  |
| Neostigminum<br>bromatum 0,1 m         | 2 ml Stammlösung + 1 ml Reagens,<br>aus 2 ml $\text{H}_2\text{O}$ + 0,5 ml Aceton auf dem<br>Wasserbad umkristallisieren,<br>trocknen bei $105^\circ$      | 142 - $144^\circ$                 |
| Succinylcholinium<br>chloratum 0,1 m   | 2 ml Stammlösung + 1 ml Reagens,<br>lösen in 2 ml Aceton auf dem Wasser-<br>bad, 3 ml $\text{H}_2\text{O}$ tropfenweise dazu,<br>trocknen bei $105^\circ$  | 175 - $182^\circ$                 |

### 2.1.5.2 Tetraphenylbor-Natrium



AKLIN und DUERST <sup>5)</sup> geben für Acetylcholin, Ephedrin, Amphaethamin und Imidazol-derivate positive Reaktion mit Tetraphenylbor-Natrium (= Kalignost) an. Sie verwenden eine 0,1 m = ca. 3-proz. Lösung, welche durch Zugabe von 0,2 n-Aluminiumchloridlösung bis pH ca. 6 - 7 und nachherige Filtration stabilisiert wird. Nach ihren Angaben werden 2 ml 0,01 m-

Arzneistofflösung mit 5 Tropfen 0,2 n- $AlCl_3$ -Lösung und verdünnter Essigsäure bis pH ca. 5 - 6 versetzt, auf ca. 70° erwärmt und das Reagens tropfenweise zugegeben.

In seiner Dissertation gibt AKLIN <sup>6)</sup> folgende Vorschrift zur Herstellung des Kalignost-Reagenses an:

|                                   |                    |
|-----------------------------------|--------------------|
| Tetraphenylbor-Natrium ad analys. | 3,418 g            |
| Aluminiumchlorid-Lösung 0,2 n     | q. s. für pH 4 - 6 |
| Wasser auf                        | 100 ml             |

Das Tetraphenylbor-Natrium wird in 50 ml Wasser gelöst, die Aluminiumchloridlösung bis zum Erreichen eines pH-Wertes von 4 - 6 zugefügt und filtriert.

Für die geprüften Substanzen haben wir 0,5 oder 1 ml der 0,1 m-Stammlösung mit Wasser auf 5 ml ergänzt, auf ca. 70° erwärmt und je nach Konzentration mit 0,7 oder 1,5 ml dieses Kalignost-Reagenses tropfenweise versetzt. Der Niederschlag wurde bei d-Amphaethaminsulfat in 1 ml Weingeist, bei den übrigen Substanzen in 1 - 1,5 ml Aceton auf dem Wasserbad gelöst und das Ausfallen des Derivates durch tropfenweises Hinzufügen von 4 - 5 ml Wasser hervorgerufen. Die geeignete Art der Umkristallisation und die Trocknungsweise der Niederschläge (über Phosphorpentoxyd oder bei 103 - 105°) wurden experimentell festgelegt.

Der Schmelzpunkt dieser Derivate ist wegen Zersetzung schwer erkennbar. Angaben über Herstellung und Schmelzpunkte der Derivate der untersuchten Substanzen folgen in Tabelle 4.

5) O. AKLIN und J. DUERST, Pharm. Acta Helv. 10, 31, 457 (1956).

6) O. AKLIN, Dosages gravimétriques et volumétriques des alcaloïdes de l'opium et dérivés par le tétraphényl-borate de sodium (Diss. Strasbourg, 1957).

Tabelle 4

Herstellung und Schmelzpunkte der Tetraphenylbor-Derivate

| Substanz                                      | Methode  | Schmelzpunkt<br>(nichtkorrigiert) |
|---|--|-----------------------------------|
| d-Amphaethaminum<br>sulfuricum 0,1 m          | 1 ml Stammlösung + 4 ml Wasser<br>+ 1,5 ml Reagens, Niederschlag auf<br>dem Wasserbad lösen in 1 ml Wein-<br>geist, 4 ml Wasser tropfenweise<br>dazu, trocknen über $P_2O_5$               | 105 - 108 <sup>0</sup>            |
| Methamphaethaminum<br>hydrochloricum<br>0,1 m | 0,5 ml Stammlösung + 4,5 ml Was-<br>ser + 0,7 ml Reagens, Niederschlag<br>auf dem Wasserbad lösen in 1 ml<br>Aceton, 5 ml Wasser tropfenweise<br>dazu, trocknen über $P_2O_5$              | 117 - 120,5 <sup>0</sup>          |
| Oxedrinum<br>tartaricum<br>0,05 m             | 1 ml Stammlösung + 4 ml Wasser<br>+ 1,5 ml Reagens, Niederschlag auf<br>dem Wasserbad lösen in 1 ml Aceton,<br>5 ml Wasser tropfenweise dazu,<br>trocknen über $P_2O_5$                    | 127 - 131,5 <sup>0</sup>          |
| Tolazolinum<br>hydrochloricum<br>0,1 m        | 0,5 ml Stammlösung + 4,5 ml Wasser<br>+ 0,7 ml Reagens, Niederschlag auf<br>dem Wasserbad lösen in 1 ml Aceton,<br>5 ml Wasser tropfenweise dazu,<br>trocknen bei 103 - 105 <sup>0</sup>   | 179,5 - 182 <sup>0</sup>          |
| Carbacholum<br>0,1 m                          | 1 ml Stammlösung + 4 ml Wasser<br>+ 1,5 ml Reagens, Niederschlag auf<br>dem Wasserbad lösen in 1 ml Aceton,<br>5 ml Wasser tropfenweise dazu,<br>trocknen bei 105 <sup>0</sup>             | 185,5 - 188 <sup>0</sup>          |
| Methacholinium<br>chloratum 0,1 m             | 0,5 ml Stammlösung + 4,5 ml Was-<br>ser + 0,7 ml Reagens, Niederschlag<br>auf dem Wasserbad lösen in 1 ml<br>Aceton, 5 ml Wasser tropfenweise<br>dazu, trocknen bei 103 - 105 <sup>0</sup> | 179 - 181 <sup>0</sup>            |
| Neostigminum<br>bromatum 0,1 m                | 1 ml Stammlösung + 4 ml Wasser<br>+ 1,5 ml Reagens, Niederschlag<br>auf dem Wasserbad lösen in 1,5 ml<br>Aceton, 5 ml Wasser tropfenweise<br>dazu, trocknen bei 105 <sup>0</sup>           | 198 - 201 <sup>0</sup>            |
| Succinylcholinium<br>chloratum 0,1 m          | 1 ml Stammlösung + 4 ml Wasser<br>+ 1,5 ml Reagens, Niederschlag<br>auf dem Wasserbad lösen in 1 ml<br>Aceton, 5 ml Wasser tropfenweise<br>dazu, trocknen bei 105 <sup>0</sup>             | 209 - 212 <sup>0</sup>            |

### 2.1.5.3 Pikrinsäure

Die Pikrate wurden nach den in Tabelle 5 zusammengestellten Methoden gewonnen. Die Konzentration der verwendeten Pikrinsäure-Lösung betrug 1,2 %.

Tabelle 5  
Herstellung und Schmelzpunkte der Pikrinsäure-Derivate

| Substanz                                      | Methode   | Schmelzpunkt<br>(nichtkorrigiert) |
|---|---|-----------------------------------|
| d-Amphaethaminum<br>sulfuricum 0,1 m          | 2 ml Stammlösung + 10 ml Reagens,<br>Niederschlag 2 mal mit 1 ml Wasser<br>waschen, in 2 ml Weingeist auf dem<br>Wasserbad lösen, 6 ml Wasser trop-<br>fenweise dazu, trocknen über P <sub>2</sub> O <sub>5</sub> | 88,5 - 95 <sup>0</sup>            |
| Methamphaethaminum<br>hydrochloricum<br>0,1 m | 2 ml Stammlösung + 10 ml Reagens,<br>Niederschlag 2 mal mit 1 ml Wasser<br>waschen, trocknen bei 103 - 105 <sup>0</sup>   | 142 - 144 <sup>0</sup>            |
| Tolazolinum<br>hydrochloricum<br>0,1 m        | 2 ml Stammlösung + 10 ml Reagens,<br>Niederschlag 2 mal mit 1 ml Wasser<br>waschen, aus 2 ml verdünntem Wein-<br>geist auf dem Wasserbad umkristalli-<br>sieren, trocknen bei 103 - 105 <sup>0</sup>              | 141,5 - 146 <sup>0</sup>          |
| Methacholinium<br>chloratum 0,1 m             | 0,1 g Substanz + 0,1 g feste<br>Pikrinsäure in 5 ml Weingeist<br>auf dem Wasserbad lösen, nach<br>Erkalten Niederschlag bei<br>103 - 105 <sup>0</sup> trocknen  | 125,5 - 128 <sup>0</sup>          |
| Neostigminum<br>bromatum 0,1 m                | 2 ml Stammlösung + 10 ml Reagens,<br>Niederschlag 2 mal mit 1 ml Wasser<br>waschen, auf dem Wasserbad aus<br>5 ml Weingeist umkristallisieren,<br>trocknen bei 103 - 105 <sup>0</sup>                             | 182 - 184,5 <sup>0</sup>          |
| Succinylcholinium<br>chloratum 0,1 m          | 1 ml Stammlösung + 1 ml Wasser<br>+ 5 ml Reagens, Niederschlag<br>2 mal mit 1 ml Wasser waschen,<br>auf dem Wasserbad aus 8 ml Wein-<br>geist umkristallisieren, trocknen<br>bei 103 - 105 <sup>0</sup>           | 154,5 - 158 <sup>0</sup>          |

### 2.1.5.4 Zusammenstellung und Auswertung der Identitätsreaktionen einiger sympathomimetischer Amine

In Tabelle 6 folgen verschiedene Identitätsreaktionen für die untersuchten Sym-  
pathomimetika und einige chemisch nahe verwandte sympathomimetische Amine.



Tabelle 6

Zusammenstellung der Identitätsreaktionen für einige sympathometische Amine

|  | d-Amphaethaminum<br>sulfuricum  | d,l-Amphaethaminum<br>sulfuricum  | l-Arterenolum<br>bitartaricum                              | Adrenalinum<br>bitartaricum                                    | Ephedrinum<br>hydrochloricum                                | Isoprenalinum<br>sulfuricum                                    | Methamphaethaminum<br>sulfuricum  | Oxedrinum<br>tartaricum  |
|--|---|---|--|--|---|--|---|--|
| <u>Dragendorffs Reagens</u><br>1 ml Stammlösung + 5 gtt H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> verd.<br>+ 1 gtt Reagens  | +   | +   | -  | -  | +   | -  | +   | -  |
| <u>Mayers Reagens</u>  | -   | trüb  | -  | -  | -   | -  | gelblicher Ndg.   | -  |
| <u>Bromwasser</u><br>1 ml Stammlösung + 0,5 ml Reagens<br>+ 1 ml Reagens<br>+ 2 ml Reagens   | gelber Ndg.<br>dunkelgelber Ndg.<br>dunkelgelber Ndg.                           | gelber Ndg.<br>gelber Ndg.  | orange<br>orange   | dunkel rotbraun<br>dunkel rotbraun                             | hell gelbbraun<br>trüb gelbbraun<br>oranger Ndg.            | hell rotbraun<br>hell rotbraun                                 | dunkelgelber Ndg.<br>dunkelgelber Ndg.<br>oranger Ndg.                          | weisser Ndg.<br>weisser Ndg.                                   |
| <u>Pikrinsäure</u><br>1 ml Stammlösung + 5 ml Reagens  | +   | +   | -  | -  | -   | -  | +   | -  |
| <u>Kupfersulfat</u><br>1 ml Stammlösung + 1 ml NaOH verd.<br>+ 1 gtt Reagens<br><br>+ 5 gtt Reagens<br><br>mit Aether ausgeschüttelt                                 | farblos mit<br>hellblauem Ndg.<br><br>farblos mit<br>blauem Ndg.<br><br>farblos | farblos mit<br>hellblauem Ndg.<br><br>farblos mit<br>blauem Ndg.<br><br>farblos | olivgrün<br><br>blaugrün mit<br>blauem Ndg.<br><br>farblos | olivgrün<br><br>olivgrün mit<br>olivgrünem Ndg.<br><br>farblos | violett<br><br>violett mit<br>violettem Ndg.<br><br>violett | olivgrün<br><br>olivgrün mit<br>hellblauem Ndg.<br><br>farblos | farblos mit<br>hellblauem Ndg.<br><br>farblos mit<br>blauem Ndg.<br><br>farblos | hell blauviolett<br><br>blau mit<br>blauem Ndg.<br><br>farblos |
| <u>Jodlösung</u><br>1 ml Stammlösung + 5 gtt 0,1 n-Jod   | brauner Ndg.  | brauner Ndg.  | hell rotbraun  | dunkel rotbraun  | d'brauner Ndg.  | hellbraun  | braunvioletter Ndg.   | hellbraun  |
| <u>Ferrosulfat + H<sub>2</sub>O<sub>2</sub></u><br>1 ml Stammlösung + 1 gtt FeSO <sub>4</sub> 10 %<br>+ 3 gtt H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> 3 %<br>+ 2 ml NaOH verd. | braungelb<br>hellbrauner Ndg.   | braungelb<br>hellbrauner Ndg.   | dunkelbraun<br>d'rotbraun                                  | dunkelbraun<br>d'rotbraun                                      | braungelb<br>hellbrauner Ndg.                               | d'grünbraun<br>d'braunviolett                                  | braungelb<br>hellbrauner Ndg.   | dunkelgrünbraun<br>d'braunviolett                              |
| <u>Quecksilberchlorid</u><br>1 ml Stammlösung + 5 gtt Reagens  | -   | -   | -  | -  | -   | -  | weisser Ndg.  | -  |
| <u>Natriumazetat + Quecksilberchlorid</u><br>0,5 ml Stammlösung + 1,5 ml Na-azetat<br>2 n + 1 gtt Quecksilberchlorid   | weisser Ndg.  | weisser Ndg.  | hell rosarot   | hell rosarot   | farblos   | d'erdbeerroter<br>Ndg.   | Opaleszenz  | farblos  |
| <u>Natriumnitrit + Essigsäure</u><br>5 gtt Stammlösung + 5 ml Wasser<br>+ 2 gtt Essigsäure conc. + 1 gtt NaNO <sub>2</sub> 1 n                                       | farblos   | farblos   | hellgelb   | hell rosarot   | farblos   | hell rosarot   | farblos   | farblos  |
| <u>Ferrichlorid</u><br>1 ml oder 1 gtt* Stammlösung + 5 ml H <sub>2</sub> O<br>+ 1 gtt Ferrichlorid<br>+ 3 gtt Ferrichlorid<br>dazu 3 gtt verd. Ammoniak             | hellgelb<br>hellgelb  | hellgelb<br>hellgelb  | grün*<br>grün<br>braunviolett                              | grünbraun*<br>grünbraun<br>braunviolett                        | hellgelb<br>hellgelb  | grün*<br>grün<br>braunviolett                                  | hellgelb<br>hellgelb  | gelb<br>braungelb  |

Leer - Vide - Empty

Werden in Tabelle 6 Farben ohne nähere Bezeichnung angegeben, beziehen sie sich auf Lösungen. Die Abkürzung Ndg. bedeutet Niederschlagsbildung. Die hervor-gehobenen Reaktionen werden in den von uns ausgearbeiteten Pharmakopöeartikeln zur Identitäts- oder Reinheitsprüfung verwendet.

Bemerkenswert ist, dass die Verbindungen mit phenolischen Hydroxylgruppen mit Dragendorff-Reagens keine positive Reaktion ergaben.

Mayers-Reagens und Bromwasser eignen sich nicht für den Identitätsnachweis, weil viele andere Arzneistoffe ebenfalls reagieren.

Die mit Pikrinsäure entstehenden Derivate können zur Identifizierung nur gute Dienste leisten, wenn ihr Schmelzpunkt bestimmt wird.

Durch die Bildung eines Niederschlages mit Kupfersulfat in alkalischer Lösung kann Ephedrinhydrochlorid eindeutig nachgewiesen werden, weil nur hier der entstandene Farbstoff mit Aether ausgeschüttelt werden kann.

Versetzen der Stammlösung mit 0,1 n-Jodlösung oder mit Ferrosulfat und nachfolgende Zugabe von Wasserstoffsuperoxyd und Natronlauge ergibt wenig spezifische Braunfärbungen.

Quecksilberchlorid ziehen wir zur Identifizierung von Methamphethaminhydrochlorid heran, weil es als einziges der hier untersuchten Sympathomimetika in der vorliegenden Konzentration die Bildung eines Niederschlages ergab.

l-Arterenolbitartrat und Adrenalinbitartrat lassen sich von den übrigen untersuchten Sympathomimetika dadurch unterscheiden, dass die Stammlösung auf Zugabe von Natriumacetat und Quecksilberchlorid hell rosarot gefärbt erscheint.

Die stark verdünnte Stammlösung von l-Arterenolbitartrat, mit Essigsäure angesäuert, zeigte auf Zugabe von Natriumnitrit hellgelbe Färbung. Diese Reaktion eignet sich zur Unterscheidung von anderen sympathomimetischen Aminen.

Ferrichlorid ist das spezifische Reagens zum Nachweis von phenolischen Hydroxylgruppen. Wir verwenden es deshalb zu Identitätsreaktionen für l-Arterenolbitartrat und Isoprenalinsulfat.

### 2.1.6 Reinheitsprüfungen

Die Reinheitsprüfungen werden nach den Vorschriften der Ph. Helv. V vorgenommen. Unter den Vorschriften im allgemeinen Teil existiert keine zur Prüfung auf Abwesenheit von Nickel. Da aber in der Reagenzienliste eine alkoholische Lösung von Dimethylglyoxim aufgeführt ist, welche im Artikel Oleum Arachidis hydrogenat-

tum zum Nachweis von Nickel verwendet wird, lassen wir bei einigen Substanzen, bei deren Synthese mit Hilfe von Nickel katalytisch hydriert wird, auf Nickel prüfen. Die genaue Vorschrift wird jeweils im Artikel selber aufgeführt.

Besonders zu erwähnen ist die Prüfung auf Abwesenheit von Stoffen, welche konzentrierte Schwefelsäure zu färben vermögen. Dieser Nachweis fremder organischer Stoffe soll in das III. Supplement der Ph. Helv. V aufgenommen werden. Es ist folgender Wortlaut vorgesehen:

Die in den einzelnen Artikeln vorgeschriebene Menge fein verriebene Substanz wird in einem unmittelbar vorher mit konzentrierter Schwefelsäure ausgespülten Glasstopfen-Reagensglas von 11 mm innerem Durchmesser mit 2 ml konzentrierter Schwefelsäure versetzt. Die sofort nach dem Inlösengehen bei Zimmertemperatur, nach dem Stehenlassen während der vorgeschriebenen Zeit bei Zimmertemperatur oder nach 5 Minuten langem Erwärmen im siedenden Wasserbad auftretende, höchst zulässige Färbung wird mit Hilfe der Farb-Vergleichslösungen bestimmt. Die auftretenden Färbungen dürfen nicht stärker sein als dies für die einzelnen Substanzen zugelassen wird.

Geprüft wird:

1. sofort nach Inlösengehen
2. nach 15 Minuten Stehenlassen bei Zimmertemperatur  
nach 30 Minuten Stehenlassen bei Zimmertemperatur  
nach 60 Minuten Stehenlassen bei Zimmertemperatur
3. nach 5 Minuten langem Erwärmen im siedenden Wasserbad
4. nach Verdünnen mit zuerst 5 ml Wasser  
dann nochmals mit 5 ml Wasser

Die Farb-Standardlösungen der Ph. Helv. V, III. Supplement, werden nach folgenden Vorschriften hergestellt:

**Eisen-III-chlorid:** man löst ca. 55 g  $\text{FeCl}_3 \cdot 6 \text{H}_2\text{O}$  in einem Teil einer Mischung von 25 ml konzentrierter Salzsäure und 975 ml Wasser und ergänzt mit dieser Mischung auf 1000 ml. Es wird eine Gehaltsbestimmung vorgenommen und die Lösung durch Verdünnen mit der Salzsäure-Wasser-Mischung auf eine Konzentration von 0,0450 g  $\text{FeCl}_3 \cdot 6 \text{H}_2\text{O}$  pro ml eingestellt.

**Kobalt-II-chlorid:** man löst ca. 65 g  $\text{CoCl}_2 \cdot 6 \text{H}_2\text{O}$  in einem Teil einer Mischung von 25 ml konzentrierter Salzsäure und 975 ml Wasser und ergänzt mit dieser Mischung auf 1000 ml. Nach der Gehaltsbestimmung wird durch Verdünnen auf eine Konzentration von 0,0595 g  $\text{CoCl}_2 \cdot 6 \text{H}_2\text{O}$  pro ml eingestellt.

**Kupfer-II-sulfat:** man löst ca. 65 g  $\text{CuSO}_4 \cdot 5 \text{H}_2\text{O}$  in einem Teil einer Mischung von 25 ml konzentrierter Salzsäure und 975 ml Wasser und ergänzt mit dieser Mischung auf 1000 ml. Nach der Gehaltsbestimmung wird durch Verdünnen auf eine Konzentration von 0,0624 g  $\text{CuSO}_4 \cdot 5 \text{H}_2\text{O}$  pro ml eingestellt.

Die Farb-Standardlösungen werden durch Mischen in bestimmten Verhältnissen und Verdünnen mit 1-proz. Salzsäure zu fünf verschiedenen Farb-Stamm-lösungen verarbeitet:

| Farb-Stammlösung  | Farb-Standardlösung    |                        |                        | HCl<br>1-proz. |
|-------------------|------------------------|------------------------|------------------------|----------------|
|                   | FeCl <sub>3</sub> (ml) | CoCl <sub>2</sub> (ml) | CuSO <sub>4</sub> (ml) |                |
| B braun           | 3,0                    | 3,0                    | 2,4                    | 1,6            |
| BG bräunlich-gelb | 2,4                    | 1,0                    | 0,4                    | 6,2            |
| G gelb            | 2,4                    | 0,6                    | 0,0                    | 7,0            |
| GG grünlich-gelb  | 9,6                    | 0,2                    | 0,2                    | 0,0            |
| R rot             | 0,6                    | 1,2                    | 0,0                    | 8,2            |

Um die Abstufungen der Farb-Vergleichslösungen 1 bis 6 zu erhalten, werden B und GG je 1,5 ml, 1,0 ml, 0,75 ml, 0,5 ml, 0,25 ml und 0,1 ml der Farb-Stammlösung mit 1-proz. Salzsäure zu 2 ml ergänzt; für BG, G und R je 2,0 ml, 1,5 ml, 1,0 ml, 0,5 ml, 0,25 ml und 0,1 ml mit 1-proz. Salzsäure zu 2 ml ergänzt.

Bei unseren Untersuchungen hat sich die Verwendung von Farb-Vergleichslösungen zur exakten Farbbestimmung in Lösungen gut bewährt. Die Zahl der vorgesehenen Farb-Nuancen B bis R genügt, um die vorkommenden Farben zu definieren, ebenso reichen die sechs Verdünnungsstufen aus.

## 2.1.7 Quantitative Bestimmungen

### 2.1.7.1 Feuchtigkeitsgehalt

Bei den Substanzen, welche Trocknung bei 103 - 105<sup>0</sup> ohne Zersetzung ertragen, wurde der Feuchtigkeitsgehalt nach den allgemeinen Bestimmungen der Ph. Helv. V ermittelt. Es wurde, je nach Preis der Substanz, die zur Gehaltsbestimmung notwendige Menge oder ein Vielfaches davon zur Einwaage empfohlen.

Für die kristallwasserhaltigen Substanzen l-Arterenolbitartrat, Isoprenalinsulfat und Succinylcholinchlorid wird die Wasserbestimmung durch Titration mit Karl-Fischer-Reagens vorgeschlagen, und nach der Vorschrift zum III. Supplement der Ph. Helv. V ausgeführt.

Ueber die Grundlagen dieser neuen Methode orientierten wir uns bei MITCHELL und SMITH <sup>7)</sup> und bei EBERIUS <sup>8)</sup>. Da es im vorliegenden Fall nicht bloss um die

7) J. MITCHELL und D. M. SMITH, "Aquametry", Interscience Publishers, New York 1948.

8) E. EBERIUS, "Wasserbestimmung mit Karl-Fischer-Lösung", Verlag Chemie, Weinheim 1958.

Prüfung von Handelsmustern, sondern um die Prüfung der Eignung einer Methode ging, wurde der Titrationsendpunkt nach der Dead-Stop-Methode unter Zuhilfenahme eines am "Metrohm"-Titriskop anschliessbaren Dead-Stop-Zusatzgerätes E 171 vorgenommen. Nach unseren Erfahrungen lässt sich der Endpunkt der Titration visuell ebenfalls gut feststellen.

#### 2.1.7.2 Verbrennungsrückstand

Da bei der Prüfung auf anorganische Verunreinigungen nicht speziell auf alle eventuell vorkommenden Stoffe geprüft werden kann, ist es wichtig, den Verbrennungsrückstand zu bestimmen und zu normieren. Die Vorschrift der Ph. Helv. V eignet sich u.E. für die geprüften Arzneimittel ohne weiteres.

#### 2.1.7.3 Optische Drehung

Der Drehungswinkel der optisch aktiven Substanzen wurde mit Hilfe eines Schmidt & Haensch-Polarimeters bestimmt. Verwendet wurde jeweils die in einem Messkölbchen mit genau abgewogener Substanz hergestellte Stammlösung.

Unsere Untersuchungen zeigten, dass für die genaue Bestimmung der optischen Drehung teurer Substanzen (z. B. 1-Arterenolbitartrat, wo zur Herstellung der Stammlösung möglichst wenig Substanz eingewogen werden soll) ein Polarimeter zur Verfügung stehen müsste, welches eine grössere Ablesungsgenauigkeit ermöglicht, als der von der Ph. Helv. V vorgesehene Apparat. Andernfalls kann der optischen Drehung nur noch der Charakter einer Identitätsprüfung zukommen.

#### 2.1.7.4 Spektrophotometrie

Da 1-Arterenolbitartrat und Isoprenalinsulfat bei bestimmter Wellenlänge ein charakteristisches Absorptionsmaximum aufweisen, kann die Angabe der Extinktion zur Identifizierung und zur Gehaltsbestimmung für diese beiden Substanzen verwendet werden.

Wir stellten mehrere 0,01 m-Lösungen der beiden Substanzen her und verdünnten diese mit 0,01 n-Salzsäure auf  $1 \cdot 10^{-4}$ ,  $1,2 \cdot 10^{-4}$  und  $1,5 \cdot 10^{-4}$  m-Konzentrationen. Die Extinktion dieser Lösungen wurde im Bereich von 295 - 230 m $\mu$  gemessen.

#### 2.1.7.5 Gravimetrische Methoden

Da titrimetrische Methoden bei allen untersuchten Substanzen zu eindeutigen Resultaten für die Gehaltsbestimmung führten, wurden gravimetrische Bestimmungs-

arten nur für Kontrollanalysen verwendet, so z. B. die Bestimmung des Sulfatanteiles, welche bei Isoprenalinsulfat im Text beschrieben wird und die Fällung mit Ammonreineckat, welche bei Succinylcholinchlorid nach den Angaben von RUTKOWSKI<sup>9)</sup> angewendet wurde, bei unseren Versuchen aber ungenaue Resultate ergab.

## 2.1.7.6 Massanalytische Methoden

### 2.1.7.6.1 Argentometrische Gehaltsbestimmungen

Da ein Teil der geprüften Substanzen als Halogenosalze vorliegt, musste den argentometrischen Bestimmungsmethoden einige Beachtung geschenkt werden. Allerdings kommt der quantitativen Bestimmung des Säureanteiles nur der Charakter einer Kontrolle zu, da der Basenanteil therapeutisch wichtig ist und nicht ohne weiteres von Resultaten der Bestimmung eines Teiles einer Substanz auf den richtigen Gehalt der ganzen Verbindung geschlossen werden darf.

Einige ausländische Arzneibücher ziehen für die eine Substanz die argentometrische Bestimmung nach Mohr, für die andere die nach Volhard vor. Wir haben kontrollehalber meist beide Methoden angewendet. Dass für die Mohr'sche Methode neutrale oder alkalische Lösungen (pH 6,5 - 10,5) vorteilhafter sind, weil sich Silberchromat in Säuren löst, beweist die Tatsache, dass sich für Carbachol (Stammlösung pH 5,4 - 6) in der Literatur nur die direkte Bestimmungsmethode findet. Succinylcholinchlorid (Stammlösung pH 3,6 - 4,2) ergab denn auch etwas hohe Werte.

Zur direkten Titration des Chlorid-Anteiles wurden jeweils ca. 0,2 g Substanz (genau gewogen) in 10 ml Wasser gelöst und nach Zugabe von 5 Tropfen Kaliumchromat als Indikator mit 0,1 n-Silbernitrat bis zur Braunfärbung titriert.

Zur indirekten Titration wurden ca. 0,3 g Substanz (genau gewogen) in 20 - 50 ml Wasser in einem 200 ml fassenden Erlenmeyerkolben mit Glasstopfen gelöst, 2 ml verdünnte Salpetersäure und unter Umschütteln 30 ml 0,1 n-Silbernitrat beigefügt. Nach Zugabe von 2 ml Nitrobenzol wurde kräftig geschüttelt und unter Verwendung von 2 ml Eisenammonalaun als Indikator der Ueberschuss an Silbernitrat mit 0,1 n-Ammonrhodanid bis zum Farbumschlag nach Rotbraun zurücktitriert.

Die Zugabe von Nitrobenzol wurde auf Empfehlung des Kommentares zur Ph. Helv. V gemacht.

### 2.1.7.6.2 Bromometrische Gehaltsbestimmung

Eine solche wird nach den Vorschlägen von KAELLSTROEM<sup>10)</sup> sowie von AWE und STOHLMANN<sup>11)</sup> für die quantitative Bestimmung von Oxedrintartrat vorgeschla-

9) R. RUTKOWSKI, *Arzneim.-Forschg.*, 3, 537 (1953).

10) E. KAELLSTROEM, *Pharm. Zhalle*, 74, 269 (1933).

11) W. AWE und H. STOHLMANN, *Pharm. Zhalle*, 102, 343 (1957).

gen. Wir fanden die Methode als geeignet.

### 2.1.7.6.3 Azidimetrische Gehaltsbestimmungen

Als azidimetrische Methoden zur quantitativen Bestimmung des Sulfat-Anteiles von d-Amphaethaminsulfat wurde nach der Ueberführung des Basenanteiles mit Form-aldehyd in eine Schiffsche Base die Titration mit Natronlauge durchgeführt.

Eine weitere azidimetrische Methode kommt bei Methacholinchlorid zur Anwendung, wo durch Zusatz einer bestimmten Menge Natronlauge die Acetylgruppe durch Verseifung frei wird und durch indirekte Titration bestimmt werden kann.

Nach einigen Vorschriften wird die Base nach Versetzen der wässrigen Lösung mit Natronlauge mit Aether oder Chloroform ausgeschüttelt. Das organische Lösungsmittel wird dann mit einer bestimmten Menge Säure versetzt und nach dem Abdampfen des Lösungsmittels der Säure-Ueberschuss mit Lauge zurücktitriert. Solche Methoden finden sich in der Literatur für d-Amphaethaminsulfat, Methamphaethaminhydrochlorid und Tolazolinhydrochlorid. Die genaue Ausführung mit Angabe der Literaturstellen wird im Text bei den betreffenden Substanzen beschrieben.

### 2.1.7.6.4 Titration mit Perchlorsäure in Eisessig

Die erste Publikation einer massanalytischen Bestimmung in wasserfreiem Milieu ist wohl die von VORLAENDER <sup>12)</sup> über eine Titration von Anilin mit Salzsäure in Benzol.

Grundlegendes zu diesem Thema hat BROENSTED <sup>13)</sup> unter dem Titel "Zur Theorie der Säure-Basen-Funktion" veröffentlicht.

Als orientierende Grundlage über die Methode dienten uns BLUMRICH <sup>14)</sup>, FRITZ <sup>15)</sup>, MARCUNAS und RIDDICK <sup>16)</sup>, SEAMAN und ALLEN <sup>17)</sup>, BECKETT, CAMP und MARTIN <sup>18)</sup>, GAUTIER und PELLERIN <sup>19)</sup>, EKEBLAD und ERNE <sup>20)</sup>, sowie KLAUS <sup>21)</sup> und JENKINS, CHRISTIAN und HAGER <sup>22)</sup>. Ein historischer Ueberblick findet sich bei RIDDICK <sup>23)</sup>.

12) D. VORLAENDER, Ber. dtsh. chem. Ges. 36, 1485 (1903).

13) J. N. BROENSTED, Ber. dtsh. chem. Ges. 61, 2049 (1928).

14) K. BLUMRICH, Z. angew. Chemie, 54, 374 (1941).

15) J. S. FRITZ, Anal. Chem. 22, 1028 (1950).

16) P. C. MARCUNAS, J. A. RIDDICK, Anal. Chem. 23, 337 (1951).

17) W. SEAMAN, E. ALLEN, Anal. Chem. 23, 592 (1951).

18) A. H. BECKETT, R. M. CAMP, H. W. MARTIN, J. Pharm. Pharmacol. 4, 399 (1952).

19) J. A. GAUTIER, F. PELLERIN, Ann. pharm. franç. 6, 10, 401 (1952).

20) P. EKEBLAD, K. ERNE, J. Pharm. Pharmacol. 6, 433 (1954).

21) H. KLAUS in "Neuere massanalytische Methoden", Chem. Analyse Bd. 33, p. 25, Ferd. Enke Verlag Stuttgart 1956.

22) G. L. JENKINS, J. E. CHRISTIAN, G. P. HAGER, "Quantitative Pharmaceutical Chemistry", p. 124, Mc Graw-Hill Book Company Inc. New York 1957.

23) J. A. RIDDICK, Anal. Chem. 24, 41 (1952).





Man legt in einem Erlenmeyerkolben B von 150 ml Inhalt 30 ml Borsäurelösung für Stickstoffbestimmung nach Kjeldahl vor, so dass das Kühlrohr eintaucht. Durch Einführen von 20 ml Thiosulfatlauge für Stickstoffbestimmung nach Kjeldahl durch den Trichter C wird alkalisch gemacht und sofort die Wasserdampfdestillation in Gang gesetzt. Vom Momente an, da die Indikatorfarbe umschlägt, wird 10 Minuten destilliert; dann senkt man die Vorlage so weit, dass das Kühlrohr 0,5 - 1 cm über die Flüssigkeit zu stehen kommt und destilliert noch während 3 Minuten. Dann lässt man vollständig abtropfen. Das Kühlrohr wird mit wenig Wasser aussen abgespritzt, worauf man die Vorlage entfernt. Man titriert mit 0,05 n-Salzsäure auf rotstichiges Violett. In gleicher Weise ist unter Verwendung derselben Reagenzien unter Ersatz der zu analysierenden Substanz durch 0,2 g Glukose ein Blindwert zu bestimmen, der vom Titrationsergebnis in Abzug zu bringen ist.

Zur Berechnung dient folgende Formel:

$$\% N = \frac{70,04 \cdot a \cdot f}{b}$$

a = ml 0,05 n-Salzsäure

b = Einwaage in mg

f = Faktor der 0,05 n-Salzsäure

## 2.2 Verwendete Reagenzien

Wo nichts anderes vermerkt ist, handelt es sich durchwegs um die Reagenzien der Ph. Helv. V. Neu eingeführt oder den Vorschlägen für die Ph. Helv. VI entnommen werden:

**Borsäurelösung für Stickstoffbestimmung nach Kjeldahl:** 30 g analysenreine Borsäure werden heiss in Wasser zu 1 Liter gelöst. Einem Liter dieser Lösung mischt man 10 ml Indikatorlösung für Stickstoffbestimmung nach Kjeldahl zu. 1 Volumen der mit Indikatorlösung versetzten Borsäure muss beim Verdünnen mit 2 Volumen Wasser die Umschlagsfarbe des Indikators zeigen. Andernfalls ist mit Salzsäure oder Natronlauge zu korrigieren.

**Indikatorlösung für Stickstoffbestimmung nach Kjeldahl:** 0,080 g Bromkresolgrün und 0,016 g Methylrot werden in Weingeist zu 100 ml gelöst.

**Katalysator für Stickstoffbestimmung nach Kjeldahl:** 3 g gelbes Quecksilberoxyd werden mit 97 g reinem Kaliumsulfat gleichmässig verrieben.

**$\beta$ -Naphthol:** 1,0 g  $\beta$ -Naphthol werden in Weingeist zu 100 ml gelöst.

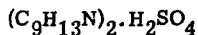
**Pikrinsäure:** 1,2 g Acidum picricum werden unter Erwärmen in Wasser zu 100 ml gelöst. Nach dem Erkalten wird die Lösung filtriert.

**Thiosulfatlauge für Stickstoffbestimmung nach Kjeldahl:** zu einer 40-proz. Lösung von Natronlauge (N-frei) werden 2 % Natriumthiosulfat zugesetzt.

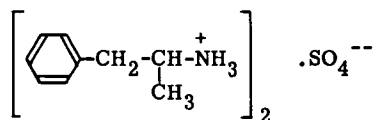
### 3. SPEZIELLER TEIL

#### 3.1 d-Amphaethaminum sulfuricum

d-Amphaethaminsulfat ist d-1-Phenyl-2-aminopropan-sulfat



Mol. Gew. 368, 50



Dextro Amphetamine sulfate (USP XV)

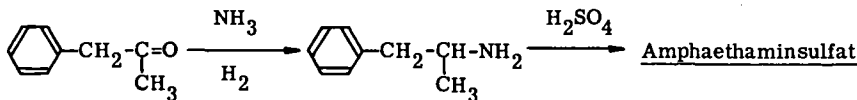
Dexamphetamine sulfate (Brit. Ph. 1958, Brit. Pharm. Codex 1954)

#### Markenpräparate

Dexedrin <sup>®</sup> (Smith, Kline & French), Maxiton <sup>®</sup> (Delgrange), Phénédrine <sup>®</sup> (Grimault).

#### Darstellung

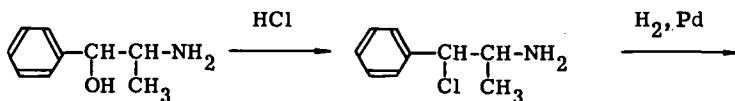
Der Kommentar zu den Supplementen I und II der Ph. Helv. V sowie LEBEAU und JANOT <sup>24)</sup> geben folgende Herstellungsverfahren an:



Methylbenzylketon

Amphaethamin

und



1-Phenyl-2-aminopropanol

1-Phenyl-1-chlor-2-aminopropan



<sup>24)</sup> P. LEBEAU und M. -M. JANOT, "Traité de Pharmacie Chimique" III, 1402, Edition Masson, Paris 1955-56.



USP XV: 5-proz. Lösung pH 5 - 6  
Brit. Ph. 1958: 10 ml einer 5-proz. Lösung dürfen zur Neutralisation auf Methylrot nicht mehr als 1 Tropfen 0,01 n-Salzsäure oder 0,01-n-Natronlauge benötigen  
Brit. Pharm. Codex 1954: wässrige Lösung neutral bis schwach sauer (Lackmus)  
NNR 1955: 5-proz. Lösung pH 5,0 - 6,3  
Merck-Index: 10-proz. Lösung pH 5 - 6

Unsere Bestimmungen ergaben folgende Resultate:

| <u>Muster</u> | <u>Metrohm-Gerät</u> | <u>Farbtabelle</u><br><u>Suppl. III der Ph. Helv. V</u><br><u>Methylrot</u> |
|---------------|----------------------|---|
| I             | 5,45                 | 5,5   |
| II            | 5,55                 | 5,6   |

Wir stellen deshalb die Forderung auf, dass der pH-Wert der Stammlösung zwischen 5,2 und 5,8 liegen soll.

Nachweis der primären Aminogruppe: Analysmetoder <sup>25)</sup> empfiehlt die Isonitril-Reaktion durch Erwärmen einiger cg Substanz mit 3 ml 2 n-Natronlauge und 3 Tropfen Chloroform. Wir schlagen folgende Formulierung vor:

1 ml Stammlösung wird mit 3 ml verdünnter Natronlauge und 2 Tropfen Chloroform erwärmt. Es tritt dabei Isonitril-Geruch auf.

Nachweis als Derivat: 1. Die Herstellung eines Derivates mit Benzoylchlorid wurde analog den Angaben im Artikel über die d, l-Verbindung in der Ph. Helv. V vorgenommen. Auch die USP XV lässt dasselbe Derivat mit einem korrigierten Schmelzpunkt von 155 - 158<sup>0</sup> herstellen, ebenso die Brit. Ph. 1958 und der Brit. Pharm. Codex 1954 mit einem korrigierten Schmelzpunkt von 157<sup>0</sup>. Die von uns geprüften Muster ergaben folgende nichtkorrigierte Schmelzpunkte (Mittelwerte aus 3 - 4 Bestimmungen):

| <u>Muster</u> | <u>Schmelzpunkt</u>      |
|---------------|--------------------------|
| I             | 154 - 155 <sup>0</sup>   |
| II            | 154 - 154,5 <sup>0</sup> |

Wir erachten es deshalb für angebracht, ein Schmelzpunktsintervall von 153,5 bis 156<sup>0</sup> zu fordern.

2. Fällung mit Pikrinsäure: 2 ml Stammlösung wurden mit 10 ml Pikrinsäure versetzt. Durch Kratzen mit einem Glasstab konnte die Bildung eines Niederschlages beschleunigt werden. Dieser wurde abfiltriert, zweimal mit 1 ml Wasser gewaschen, in 2 ml Weingeist unter Erwärmen im Wasserbad gelöst, durch tropfenweise Zugabe von 6 ml Wasser gefällt und der abgenutzte Niederschlag über Phos-

25) Analysmetoder XIII, 25 (1938).

phorpentoxyd getrocknet. Das geprüfte Muster ergab ein Schmelzintervall von 88,5 bis 95<sup>o</sup>, was als ungünstig zu bezeichnen ist.

3. Fällung mit Ammonreineckat: 4 ml Stammlösung wurden mit 2 ml Ammonreineckat versetzt, der entstandene Niederschlag aus 1 ml heissem Wasser umkristallisiert und bei 103 - 105<sup>o</sup> getrocknet. Dieses Derivat des untersuchten Musters zeigte einen nichtkorrigierten Schmelzpunkt von 154 - 157<sup>o</sup>, der aber wegen Zersetzung schwer erkennbar war.

4. Fällung mit Tetraphenylbor-Natrium: 1 ml Stammlösung wurde mit 4 ml Wasser verdünnt, nach dem Erwärmen auf ca. 70<sup>o</sup> mit 1,5 ml Tetraphenylbor-Natrium versetzt, der Niederschlag nach dem Abfiltrieren in 1 ml Weingeist unter Erwärmen im Wasserbad gelöst und durch tropfenweises Zusetzen von 4 ml Wasser wieder ausgefällt. Nach Trocknung über Phosphorpentoxyd wies das Derivat einen nichtkorrigierten Schmelzpunkt von 105 - 108<sup>o</sup> auf (Zersetzung).

Da das Benzoylderivat schon bei der d, l-Verbindung in der Ph. Helv. V aufgeführt ist und einen scharfen Schmelzpunkt aufweist, erachten wir die Herstellung und Schmelzpunktsbestimmung dieses Derivates auch zur Identifikation von d-Amphaethaminsulfat geeignet. Die Formulierung wurde aus der Ph. Helv. V übernommen.

Nachweis des Säureanteiles: Die Stammlösung gibt die Identitätsreaktion auf Sulfat.

#### Chemische Reinheitsprüfungen

Löslichkeit, Prüfung auf unlösliche und färbende Verunreinigungen: Bei der Herstellung der Stammlösung wird auf wasserunlösliche und färbende Verunreinigungen geprüft. 0,8 g der beiden untersuchten Muster lösten sich in je 10 ml Wasser klar und farblos, weshalb die Forderung entsprechend formuliert wird.

Abwesenheit von Ephedrin und einfachen Aminen: Diese Reinheitsprüfung findet sich schon in der Ph. Helv. V bei der d, l-Verbindung und lautet dort folgendermassen:

1 ml Stammlösung wird mit 1 Tropfen Kupfersulfat und 1 ml verdünnter Natronlauge versetzt. Es muss eine blassblaue Fällung auftreten und die Flüssigkeit darf sich beim Schütteln nicht blau oder violett färben.

Wir machten dabei die Beobachtung, dass die blaue Fällung der überstehenden Lösung eine bläuliche Färbung zu geben scheint. Filtriert man aber nach dem Schütteln den Niederschlag ab, kann für das Filtrat Farblosigkeit gefordert werden. Wir schlagen deshalb folgende, etwas abgeänderte Formulierung vor:

1 ml Stammlösung wird mit 1 Tropfen Kupfersulfat und 1 ml verdünnter Natronlauge versetzt. Es muss eine blassblaue Fällung auftreten. Dann wird geschüttelt und abfiltriert; das Filtrat muss farblos sein.

Auf diese Weise lassen sich eindeutig Verunreinigungen oder Verwechslungen mit Ephedrin (Violett-färbung) oder einfachen Aminen (Bildung wasserlöslicher, blau-



Brit. Ph. 1958: Trocknung bei 105<sup>0</sup>, max. 1 %  
Brit. Pharm. Codex 1954: Trocknung bei 105<sup>0</sup>, max. 1 %

Unsere Muster zeigten folgende Resultate:

| <u>Muster</u> | <u>2 Std. bei 103 - 105<sup>0</sup><br/>getrocknet</u> |        |
|---------------|--|--------|
| I             | 0,06 %   | 0,09 % |
| II            | 0,20 %   | 0,21 % |

Wir erachten es deshalb als begründet, einen Feuchtigkeitsgehalt von höchstens 0,5 % zuzulassen. Wird dieser nicht überschritten, so kann, wie die Resultate der Gehaltsbestimmungen zeigen, auf eine vorherige Trocknung verzichtet werden.

#### b) Verbrennungsrückstand

Da die geprüften Muster keinen Verbrennungsrückstand aufwiesen, wird auch diese Forderung entsprechend aufgestellt.

#### c) Spezifische Drehung

Um alle notwendigen Prüfungen mit möglichst wenig Substanz durchführen zu können, wird vorgeschlagen, die Bestimmung der spezifischen Drehung mit der Stammlösung vorzunehmen, welche zu diesem Zweck mit genau gewogener Substanz in einem Messkölbchen herzustellen ist.

Für die spezifische Drehung finden sich in der Literatur folgende Angaben:

USP XV: in 4-proz. Lösung + 20 bis + 23,5<sup>0</sup>  
Brit. Ph. 1958: in 8-proz. Lösung mind. + 19,5<sup>0</sup>  
Brit. Pharm. Codex 1954: in 8-proz. Lösung mind. + 19,5<sup>0</sup>

Die Mittelwerte unserer Bestimmungen ergaben folgende Resultate:

| <u>Muster</u> | <u>Spez. Drehung</u> |
|---------------|----------------------|
| I             | + 21,65 <sup>0</sup> |
| II            | + 21,85 <sup>0</sup> |

Unser Vorschlag lautet, dass die spezifische Drehung einen Wert zwischen + 19,5 und + 23,5<sup>0</sup> aufweisen soll.

#### d) Gehaltsbestimmungen

In der Literatur finden sich folgende Gehaltsbestimmungsmethoden und Forderungen:

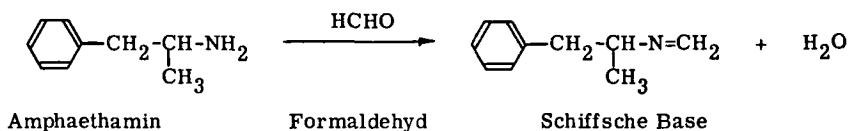


USP XV: 0,3 g getrocknetes d-Amphaethaminsulfat wird in 25 ml Wasser gelöst. Nach Zugabe von 8 ml Natronlauge (4,3 g NaOH auf 100 ml) wird sechsmal mit je 15 ml Aether extrahiert. Die vereinigten Aetherphasen werden mit 10 ml Wasser gewaschen, dann werden 25 ml 0,1 n-Schwefelsäure beigefügt und der Aether abdestilliert. Der Ueberschuss an Schwefelsäure wird mit 0,1 n-Natronlauge zurücktitriert. Die Gehaltsforderung beträgt 98 - 100,5 %.

Brit. Ph. 1953 und Brit. Pharm. Codex 1954 lassen 0,25 g in 10 ml Wasser in einem Scheidetrichter lösen und nach Zugabe von 1,5 ml 10-proz. Natronlauge sechsmal mit je 15 ml Aether extrahieren. Die vereinigten Aetherphasen werden mit 2 ml Wasser gewaschen, dann mit 20 ml 0,1 n-Salzsäure versetzt, der Aether abdestilliert und der Ueberschuss an Salzsäure mit 0,1 n-Natronlauge zurücktitriert. Es wird ein Mindestgehalt von 99,0 % gefordert.

Die Brit. Ph. 1958 lässt mit Wasserdampf aus alkalischer Lösung in Salzsäure überdestillieren und fordert ebenfalls einen Mindestgehalt von 99,0 %.

Die Ph. Helv. V lässt die Base mit Formaldehyd in die viel schwächer dissoziierte Schiffische Base überführen:



Nach den Angaben des Kommentars zum Supplement I der Ph. Helv. V ist auf diese Weise die Sulfatkomponente ohne Störung titrierbar.

Unsere Untersuchungen ergaben für die verschiedenen Bestimmungsmethoden folgende Resultate:

| <u>Gehaltsbestimmung</u>            | <u>Muster I</u> |          | <u>Muster II</u> |          |
|-------------------------------------|-----------------|----------|------------------|----------|
| nach Ph. Helv. V                    |                 |          |                  |          |
| nicht getrocknet                    | 99,50 %         | 99,52 %  | 99,81 %          | 99,90 %  |
| getrocknet                          | 99,83 %         | 100,45 % | 100,19 %         | 100,31 % |
| nach Brit. Pharm. Codex 1954        |                 |          |                  |          |
| nicht getrocknet                    | 105,3 %         | 107,08 % | 108,06 %         |          |
| getrocknet                          | 113,9 %         |          |                  |          |
| nach USP XV                         |                 |          |                  |          |
| nicht getrocknet                    | 99,7 %          |          | 98,32 %          |          |
| getrocknet                          | 100,6 %         |          |                  |          |
| Stickstoff-Bestimmung nach Kjeldahl | 100,24 %        | 100,46 % | 100,54 %         | 100,69 % |

Die Methoden des Brit. Pharm. Codex 1954 und der USP XV wurden nach der beschriebenen Vorschrift ausgeführt; die Methode der Ph. Helv. V nach den Angaben für den Artikel d, 1-Amphaethaminum sulfuricum. Die Stickstoff-Bestimmung nach Kjeldahl wurde nach den im allgemeinen Teil dieser Arbeit aufgeführten Angaben mit 0,2 g getrockneter Substanz vorgenommen.

Da die Methode der Ph. Helv. V gute Resultate ergibt, leicht auszuführen ist und mit den Reagenzien der Pharmakopöe auskommt, glauben wir, dass sie sich auch für die Gehaltsbestimmung der d-Verbindung eignet. Es wird zwar nur die Säurekomponente und nicht der therapeutisch wesentliche Basenanteil bestimmt, doch gibt die Bestimmung der optischen Drehung weitere Anhaltspunkte für den Gehalt an d-Amphaethamin.

**Aufbewahrung und Sterilisation von Lösungen**

Diese Vorschriften wurden dem Artikel über die d,l-Verbindung der Ph. Helv. V entnommen.

d-Amphaethaminum sulfuricum

|  | I                           | II                       |
|--|-----------------------------|--------------------------|
| <u>Sinnenprüfung</u>                   |                             |                          |
| Farbe                                  | weiss                       | weiss                    |
| Geruch                                 | geruchlos                   | geruchlos                |
| Geschmack                              | bitter                      | bitter                   |
| <u>Identitätsprüfungen</u>             |                             |                          |
| Smp. des Benzoylderivates              | 154 - 155 <sup>0</sup>      | 154 - 154,5 <sup>0</sup> |
| Isonitril-Reaktion                     | +                           | +                        |
| Sulfat                                 | +                           | +                        |
| <u>Reinheitsprüfungen</u>              |                             |                          |
| 0,8 g gelöst in 10 ml H <sub>2</sub> O | farblos                     | farblos                  |
| Arsen                                  | -                           | -                        |
| Schwermetalle                          | -                           | -                        |
| Chlorid                                | -                           | -                        |
| Ephedrin, einfache Amine               | -                           | -                        |
| Phenole                                | -                           | -                        |
| pH der Stammlösung                     | 5,45                        | 5,55                     |
| konz. Schwefelsäure                    | 30 Min. Zimmer-             | 30 Min. Zimmer-          |
| färbende Stoffe                        | temperatur = R <sub>4</sub> | temp. farblos            |
|  | 5 Min. Wasser-              | 5 Min. Wasser-           |
|  | bad = G <sub>3</sub>        | bad = GG <sub>3</sub>    |
| <u>Quantitative Bestimmungen</u>       |                             |                          |
| Feuchtigkeitsgehalt                    | 0,08 %                      | 0,21 %                   |
| Verbrennungsrückstand                  | -                           | -                        |
| Gehalt                                 |                             |                          |
| nach Ph. Helv. V                       |                             |                          |
| nicht getrocknet                       | 99,51 %                     | 99,86 %                  |
| getrocknet                             | 100,14 %                    | 100,25 %                 |
| nach USP XV                            |                             |                          |
| nicht getrocknet                       | 99,70 %                     | 98,32 %                  |
| getrocknet                             | 100,60 %                    |                          |
| nach Brit. Pharm. Codex 1954           |                             |                          |
| nicht getrocknet                       | 106,19 %                    | 108,06 %                 |
| getrocknet                             | 113,9 %                     |                          |
| Stickstoff nach Kjeldahl, getrocknet   | 100,35 %                    | 100,62 %                 |
| Spez. Drehung                          | + 21,65 <sup>0</sup>        | + 21,85 <sup>0</sup>     |

d-Amphaethaminum sulfuricum

Syn. Dexamphetamini sulfas (D. C. I.)

d- $\alpha$ -Methyl- $\beta$ -phenyl-äthylaminum sulfuricum

d- $\beta$ -Phenyl-isopropylaminum sulfuricum

d-Amphaethaminsulfat

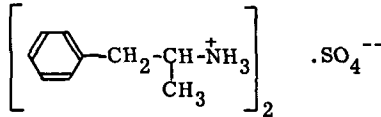
Sulfate de d-amphétamine

Solfato di d-anfetamina

d-Amphaethaminsulfat ist d-1-Phenyl-2-aminopropan-sulfat mit einem Gehalt von mindestens 99,0 % und höchstens 100,5 %  $(C_9H_{13}N)_2 \cdot H_2SO_4$ .

$(C_9H_{13}N)_2 \cdot H_2SO_4$

Mol. Gew. 368,50



**Prüfung:** Weisses, kristallines Pulver ohne wahrnehmbaren Geruch und von bitterem Geschmack.

Ca. 0,8 g d-Amphaethaminsulfat (genau gewogen) müssen sich in 10 ml frisch ausgekochtem und wieder erkaltetem Wasser klar und farblos völlig lösen. Die Lösung wird in einem Messkolben mit frisch ausgekochtem und wieder erkaltetem Wasser auf 20,0 ml ergänzt und dient nach der Bestimmung der spezifischen Drehung als Stammlösung (ca. 0,1 m = ca. 4-proz.) für die nachstehenden Prüfungen.

Der pH-Wert der Stammlösung muss zwischen 5,2 und 5,8 liegen.

2 ml Stammlösung werden mit 5 Tropfen Benzoylchlorid und 10 Tropfen verdünnter Natronlauge kräftig geschüttelt. Der entstandene Niederschlag wird abfiltriert, mit 10 ml Wasser gewaschen und in 2 ml warmem Weingeist gelöst. Die Lösung wird tropfenweise mit Wasser versetzt, bis beim Umschütteln eine geringe Trübung bestehen bleibt. Diese wird durch Erwärmen der Flüssigkeit wieder zum Verschwinden gebracht; dann lässt man abkühlen. Die ausgeschiedenen glänzenden Kristallblättchen werden abfiltriert, mit Wasser gewaschen und bei 103 - 105° getrocknet. Ihr Schmelzpunkt muss zwischen 153,5 und 156° liegen.

1 ml Stammlösung wird mit 3 ml verdünnter Natronlauge und 2 Tropfen Chloroform erwärmt. Es tritt dabei Isonitril-Geruch auf.

Die Stammlösung gibt die Identitätsreaktion auf Sulfat.

Die spezifische Drehung muss zwischen + 19,5° und + 23,5° liegen. (Dementsprechend darf der Drehungswinkel von 0,8000 g in 20 ml Wasser gelöst, bei einer Temperatur von 20° im 200 mm-Rohr bestimmt, nicht weniger als + 1,56° und nicht mehr als + 1,88° betragen.)

1 ml Stammlösung wird mit 1 Tropfen Kupfersulfat und 1 ml verdünnter Natronlauge versetzt. Es muss eine blassblaue Fällung auftreten. Dann wird geschüttelt und abfiltriert; das Filtrat muss farblos sein (Ephedrin, einfache Amine).

1 ml Stammlösung wird durch 1 Tropfen Ferrichlorid schwach gelb, nicht rot, violett, blau oder grün gefärbt (Phenole).

In der Stammlösung dürfen Arsen und Schwermetalle nicht nachweisbar sein. Bei der Prüfung auf Abwesenheit von Chlorid darf höchstens eine schwache Opaleszenz auftreten.

Die Lösung von 1 dg d-Amphaethaminsulfat in 2 ml konzentrierter Schwefelsäure muss klar und farblos oder nicht stärker rot gefärbt sein als Farb-Vergleichslösung R<sub>5</sub>. Sie muss nach 30 Minuten farblos oder nicht stärker rot gefärbt als Farb-Vergleichslösung R<sub>5</sub> sein und darf nach 5 Minuten langem Erwärmen im siedenden Wasserbad nicht stärker grüngelb oder gelb gefärbt sein als Farb-Vergleichslösung GG<sub>3</sub> oder G<sub>3</sub>.

Der Feuchtigkeitsgehalt, bestimmt mit 1 g d-Amphaethaminsulfat, darf nicht mehr als 0,5 % betragen.

5 dg d-Amphaethaminsulfat dürfen keinen wägbaren Verbrennungsrückstand hinterlassen.

Ca. 0,2 g d-Amphaethaminsulfat (genau gewogen) werden in einem unter Verwendung von 3 Tropfen Phenolphthalein mit 0,1 n-Natronlauge neutralisiertem Gemisch von 2,5 ml Formaldehyd und 7,5 ml Wasser gelöst. Die Lösung wird mit 0,1 n-Natronlauge bis zur beginnenden Rosafärbung titriert.

1 ml 0,1 n-Natronlauge = 0,01843 g (C<sub>9</sub>H<sub>13</sub>N)<sub>2</sub>·H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>

Der Verbrauch an 0,1 n-Natronlauge muss einem Gehalt von 99,0 - 100,5 % (C<sub>9</sub>H<sub>13</sub>N)<sub>2</sub>·H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> entsprechen.

(0,2000 g müssen also mindestens 10,64 ml und dürfen höchstens 10,91 ml 0,1 n-Natronlauge verbrauchen.)

Aufbewahrung: Vor Licht geschützt, in gut verschlossenem Glase

#### Separandum

Sterilisation von Lösungen: Nach g (allgemeine Bestimmungen, S. 129 des 2. Suppelementes).

Gebrauchsdosen (Vorschlag):

|                       |         |
|-----------------------|---------|
| Dosis usitata simplex | 0,005 g |
| Dosis usitata pro die | 0,01 g  |

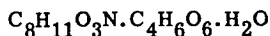
Löslichkeit: 1 T. löst sich in 10 T. Wasser. Schwer löslich in Weingeist, fast unlöslich in Aether.

Inkompatibilitäten: Kalziumsalze, starke Alkalien.

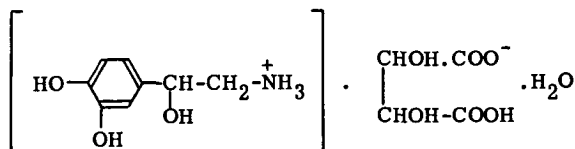
Phantasienamen: Dexedrin (E.M.), Maxiton (E.M.), Phénédrine (E.M.).

### 3.2 1-Arterenolum bitartaricum

1-Arterenolbitartrat ist 1-1-(3,4-Dihydroxyphenyl)-2-aminoäthanol-bitartrat



Mol. Gew. 337,29



Levarterenol bitartrate (USP XV)

Noradrenaline acid tartrate (Brit. Ph. 1958, Brit. Pharm. Codex 1954)

Levarterenoli bitartras (Ph. Int. I, Vol. II)

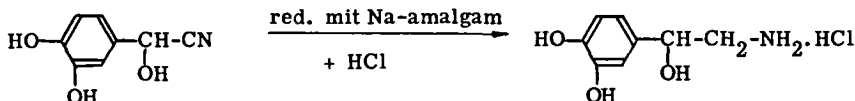
Noradrenalini bitartras (Ph. Dan. IX, Add. 1954)

#### Markenpräparate

1-Arterenol <sup>®</sup> (Hoechst), Atumin <sup>®</sup> (Schering), Levophed <sup>®</sup> (Winthrop-Stearns).

#### Darstellung

Das D. R. P. 193 634 (1907) der Farbwerke Hoechst führt folgenden Syntheseweg an:



$\alpha$ -Hydroxy- $\alpha$ -(3,4-dihydroxyphenyl)-acetonitril

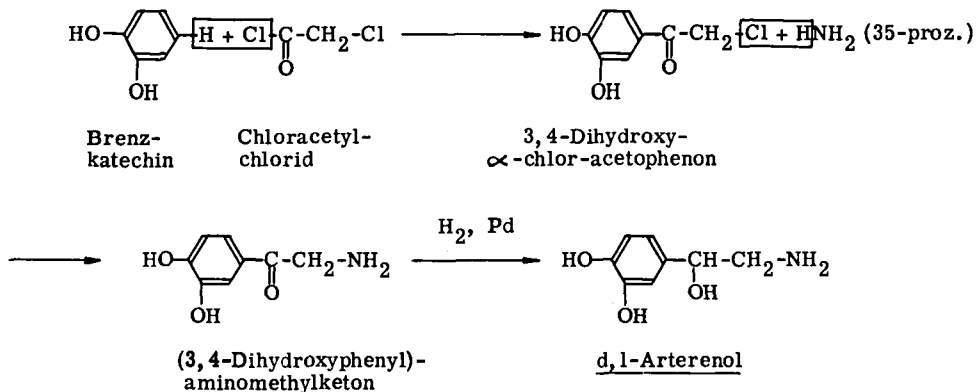
3,4-Dihydroxyphenyl-äthanolamin-hydrochlorid

Das 3,4-Dihydroxyphenyl-äthanolamin-hydrochlorid wird mit Aether gereinigt, die Base wird durch Ammoniak gefällt, mit Wasser, Weingeist und Aether gewaschen und über das Oxalat gereinigt.

LANGENBECK und FISCHER <sup>26)</sup> sowie LEBEAU und JANOT <sup>27)</sup> geben als Herstellungsverfahren an:

<sup>26)</sup> W. LANGENBECK und F. FISCHER, Pharmazie, 5, 56 (1950).

<sup>27)</sup> P. LEBEAU und M. -M. JANOT, "Traité de Pharmacie Chimique" III, 1365 (1955 - 56).



Die Aufspaltung in die Antipoden erfolgt durch Lösen des Razemates in d-Weinsäure-Lösung. Nach Zugabe von Methanol und etwas Isopropanol kristallisiert die d-Verbindung aus. Das Filtrat wird im Vakuum zur Trockne verdampft, der Rückstand in Wasser aufgenommen. Unter Kühlung kristallisiert die l-Verbindung aus.

#### Mögliche Verunreinigungen

Chlorid, Sulfat, Schwermetalle, Ketone, andere Verbindungen mit phenolischen Hydroxyl-Gruppen, andere sympathomimetische Amine.

#### Sinnenprüfung

Die USP XV lässt schwache Graufärbung der festen Substanz zu. Da aber alle der geprüften Muster, sogar diejenigen, deren Gehaltsbestimmung zu tiefe Werte zeigte, völlig weiss waren, halten wir die Forderung nach weissem, geruchlosem Pulver als berechtigt.

#### Schmelzpunkt

Es finden sich in den Literaturangaben die folgenden korrigierten Forderungen:

|                         |                        |
|-------------------------|------------------------|
| USP XV:                 | 100 - 106 <sup>o</sup> |
| Brit. Ph. 1958          | 102 <sup>o</sup>       |
| Brit. Pharm. Codex 1954 | 103 <sup>o</sup>       |

|  |                        |
|--|------------------------|
| Ph. Int. I, Vol. II                                    | 100 - 106 <sup>o</sup> |
| Ph. Dan. IX, Add. 1954                                 | 100 - 106 <sup>o</sup> |
| Vorschläge zum Nachtrag<br>des DAB 6 (nichtkorrigiert) | 100 - 106 <sup>o</sup> |

Die geprüften Muster zeigten bei der Schmelzpunktsbestimmung folgende nicht-korrigierte Intervalle:

| <u>Muster</u> | <u>Schmelzpunkt</u><br>(Mittelwert) |
|---------------|-------------------------------------|
| I             | 99 - 102 <sup>o</sup>               |
| II            | 101,5 - 103,5 <sup>o</sup>          |
| III           | 99,5 - 103,5 <sup>o</sup>           |
| IV            | 98,5 - 101,5 <sup>o</sup>           |

Da nach den Resultaten der Gehaltsbestimmungen nur Muster II und IV massgebend sein können, schlagen wir vor, dass der Schmelzpunkt von l-Arterenolbitartrat zwischen 99 und 104<sup>o</sup> gefordert werden soll. Die gefundenen Werte liegen zwischen 99,5 und 103,5<sup>o</sup>, was einem korrigierten Intervall von 100,1 - 104,3<sup>o</sup> entspricht.

#### Chemische Identitätsprüfungen

Stammlösung: Die meisten der Identitäts- und Reinheitsprüfungen werden in der ca. 0,05 m = ca. 2-proz. Stammlösung vorgenommen.

Reaktion der Stammlösung: Forderungen für pH-Werte in der Literatur lauten:

|                                      |   |
|--------------------------------------|---|
| USP XV:                              | wässrige Lösung pH 3,5                        |
| NNR 1955:                            | 0,1-proz. Lösung pH 3,0 - 4,0                 |
| Brit. Ph. 1958                       | 1-proz. Lösung pH 3,5 - 5,0                   |
| Brit. Pharm. Codex 1954              | 1-proz. Lösung (CO <sub>2</sub> -frei) pH 3,5 |
| Ph. Int. I, Vol. II                  | 1-proz. Lösung pH 3,5 - 5,0                   |
| Ph. Dan. IX, Add. 1954               | 2-proz. Lösung pH 3,3 - 3,7                   |
| Vorschläge zum Nachtrag<br>des DAB 6 | 2-proz. Lösung pH 3 - 4                       |

Wir fanden für die geprüften Muster folgende pH-Werte:

| <u>Muster</u> | <u>Metrohm-Gerät</u> | <u>Farbtabelle</u><br><u>Suppl. III der Ph. Helv. V</u><br><u>Bromphenolblau</u> |
|---------------|----------------------|--|
| I             | 3,5                  | 3,4  |
| II            | 3,4                  | 3,4  |
| III           | 3,48                 | 3,4  |
| IV            | 3,5                  | 3,4  |

KISBYE und BOLS<sup>28)</sup> erkannten bei der Untersuchung einiger sympathomimetischer Amine eine Abhängigkeit der optischen Drehung von der Wasserstoffionen-Konzentration. In alkalischem Milieu zeigte sich eine, allerdings reversible, Verschiebung.

Während sich bei d-Amphaethamin und Methamphaethamin diese Verschiebung erst in stark alkalischem Milieu bemerkbar macht, kann sie bei l-Arterenolbitartrat schon bei einem pH-Wert von ca. 2 festgestellt werden. Die optische Drehung ist also nur von pH 0 bis 2 konstant; im Bereiche von pH 2 - 4 bewirkt eine geringe Aenderung der Wasserstoffionen-Konzentration eine grosse Aenderung des Drehungswinkels. Es ist also wichtig, dass bei der Prüfung des optischen Drehungsvermögens auch der pH-Wert der Lösung bestimmt wird und dass genau darauf geachtet wird, dass keine äusseren Einflüsse (z. B. Alkaliabgabe aus Glas) den pH-Wert der Stammlösung verändern und so einen optischen Drehungswinkel vortäuschen, der gar nicht dem Gehalt der Lösung entsprechen würde.

Aus einer graphischen Darstellung, die uns durch die Vermittlung von Herrn Prof. Schou von Frl. Kisbye liebenswürdigerweise zur Verfügung gestellt wurde, lässt sich ablesen, dass unsere Forderungen für eine spezifische Drehung zwischen  $-10^{\circ}$  und  $-12^{\circ}$  und für einen pH-Wert von 3,2 - 3,8 mit den tatsächlichen Verhältnissen übereinstimmen.

Nachweis als Derivat: Auch bei l-Arterenolbitartrat wurde versucht, mit Pikrinsäure, Ammonreineckat und Tetraphenylbor-Natrium ein Derivat herzustellen, was aber nicht möglich war.

Nachweis der phenolischen Hydroxylgruppen: Wir schlagen folgende Formulierung vor:

1 Tropfen Stammlösung, mit 5 ml Wasser verdünnt, zeigt auf Zugabe von 1 Tropfen Ferrichlorid Grünfärbung; gibt man weiter 3 Tropfen verdünntes Ammoniak zu, wird die Lösung braun-violett.

Nachweis des Säure-Anteiles: Die Stammlösung gibt die Identitätsreaktion auf Tartrat.

### Chemische Reinheitsprüfungen

Löslichkeit, Prüfung auf unlösliche und färbende Verunreinigungen: Bei der Herstellung der Stammlösung wird auf wasserunlösliche und färbende Verunreinigungen geprüft. Je 0,4 g der massgebenden Muster lösen sich in

---

28) A.KISBYE und T.BOLS, Dansk. Tidsskr. Farm. 31, 205 (1957).



3 ml Wasser klar und farblos völlig. Die Stammlösung färbt sich unter Luft- und Lichteinfluss bald braunrot. Deshalb fordern wir, dass sie innerhalb von 2 Stunden verbraucht werden soll.

**Abwesenheit von anderen sympathomimetischen Aminen:**

0,5 ml Stammlösung werden mit 1,5 ml Natriumazetat und 1 Tropfen Quecksilberchlorid versetzt. Die hellrosarote Lösung wird mit der Zeit dunkler und etwas trüb.

Diese Prüfung findet sich in den Vorschlägen zum Nachtrag des DAB 6. Sie wurde als geeignet betrachtet, nachdem Versuche bei verwandten Stoffen folgende Resultate gezeigt hatten: bei d-Amphaethaminsulfat weisser Niederschlag, bei Methamphaethaminhydrochlorid Opaleszenz, bei Ephedrinhydrochlorid und Oxedrintartrat klare und farblose Lösung, bei Isoprenalinsulfat dunkelbeerroter Niederschlag.

**Abwesenheit von Adrenalin und Isoprenalin:**

0,5 ml Stammlösung werden mit Wasser auf 100 ml verdünnt. 10 ml davon werden mit 1 ml 0,1 n-Jodlösung versetzt und 5 Minuten stehen gelassen. Werden nachher 2 ml 0,1 n-Natriumthiosulfat beigefügt, soll die Lösung farblos oder schwach rosarot sein.

Diese Prüfung wird in der USP XV vorgeschrieben und, ausgeführt in saurer und alkalischer Pufferlösung in der Ph. Int. I, Vol. II. Vergleichende Prüfungen mit Adrenalinbitartrat und Isoprenalinsulfat ergaben, dass nach der von uns vorgeschlagenen Methode diese beiden verwandten Substanzen eindeutig nachgewiesen werden können.

**Abwesenheit von weiteren sympathomimetischen Aminen, besonders Adrenalin:**

0,5 ml Stammlösung werden mit Wasser auf 5 ml verdünnt und mit 2 Tropfen einer n-Natriumnitritlösung und 2 Tropfen konzentrierter Essigsäure versetzt, es entsteht eine hellgelbe Farbe.

Adrenalin und Isoprenalin würden hellrote Farbe ergeben, Amphaethamin, Ephedrin und Oxedrin bleiben farblos.

**Abwesenheit von Ketonen:** von der Herstellung her könnte (3,4-Hydroxyphenyl)-aminomethyl-ke-ton vorhanden sein. Da aber die Stammlösung wegen Oxydation auf Zusatz von Nitroprussid-Natrium dunkel gefärbt wird, versuchten wir ein neues Reagens einzuführen. Bei MERCK<sup>29)</sup> findet sich ein als sehr empfindlich beschriebener Nachweis von Ketoverbindungen mit 2,4-Dinitrophenyl-hydrazin in salzsaurer Lösung. Wie ein Blindversuch zeigte, eignet sich aber dieses Reagens nicht für den Nachweis dieses Zwischenproduktes. Da aber (3,4-Hydroxyphenyl)-amino-

---

29) MERCK, "Medizinisch-chemische Untersuchungen", p. 138 (1954).

methyl-ke-ton einen viel höheren Schmelzpunkt aufweist als l-Arterenolbitartrat, müsste eine Verunreinigung an einer Schmelzpunktsänderung erkannt werden.

Abwesenheit von Chlorid, Sulfat und Schwermetallen: Diese Reinheitsprüfungen wurden nach den Vorschriften der Ph. Helv. V vorgenommen und ergaben bei allen untersuchten Mustern negative Resultate. Grössere Mengen von Nickel würden wohl bei der Prüfung auf Schwermetalle erfasst; die Prüfung auf Nickel mit Dimethylglyoxim kann bei l-Arterenolbitartrat nicht durchgeführt werden, weil sich die Lösung beim Stehenlassen verfärbt.

Prüfung auf konzentrierte Schwefelsäure färbende Verunreinigungen: l-Arterenolbitartrat erträgt die Behandlung mit konzentrierter Schwefelsäure nicht, es wird sofort dunkel braungelb gefärbt, sodass auf diese Prüfung verzichtet werden muss.

### Quantitative Bestimmungen

#### a) Feuchtigkeitsgehalt

In den Literaturangaben finden sich folgende Forderungen für Feuchtigkeits- und Kristallwassergehalt, bestimmt durch Titration mit Karl-Fischer-Reagens:

|                         |           |
|-------------------------|-----------|
| USP XV:                 | 5 - 6 %   |
| Brit. Ph. 1958          | 5 - 6 %   |
| Brit. Pharm. Codex 1954 | 6 %       |
| Ph. Int. I, Vol. II     | 4,5 - 6 % |
| Ph. Dan. IX, Add. 1954  | 4,5 - 6 % |

Unsere Muster ergaben, durch Titration von 0,2 g mit Karl-Fischer-Reagens bestimmt, folgende Werte:

| <u>Muster</u> | <u>Wassergehalt</u><br>(Feuchtigkeit und Kristallwasser) |        |        |
|---------------|--|--------|--------|
| I             | 5,06 %   | 5,11 % |        |
| II            | 6,23 %   | 6,45 % |        |
| III           | 5,88 %   | 5,88 % | 5,63 % |
| IV            | 5,36 %   | 5,20 % |        |

Der theoretische Kristallwassergehalt beträgt 5,34 %; auch wir schliessen uns der Forderung von 5 - 6 % Wassergehalt an. Da unsere Pharmakopöe immer alle Gehaltsbestimmungen auf die kristallwasserhaltige Substanz beziehen lässt, muss die Forderung des Wassergehaltes eng begrenzt werden. Bei Muster II z. B., welches einen zu hohen Wassergehalt aufweist, sind die Resultate der Gehaltsbestimmungen, verglichen mit auf wasserfreie Substanz umgerechneten Resultaten, natürlich zu tief.

### b) Verbrennungsrückstand

Auf einen Verbrennungsrückstand wird mit Rücksicht auf den hohen Preis der Substanz nur mit 0,1 g geprüft. Da keines der untersuchten Muster einen Verbrennungsrückstand aufwies, wird die Forderung entsprechend aufgestellt.

### c) Spezifische Drehung

Die Forderungen in den Literaturangaben lauten:

|                                   |  |
|-----------------------------------|--|
| USP XV:                           | 5-proz. Lösung - 10 bis - 12 <sup>0</sup>    |
| Ph. Int. I, Vol. II               | 2-proz. Lösung - 9,8 bis - 11,2 <sup>0</sup> |
| Ph. Dan. IX, Add. 1954            | 4-proz. Lösung - 9,4 bis - 11,5 <sup>0</sup> |
| Vorschläge zum Nachtrag des DAB 6 | 2-proz. Lösung - 10 bis - 12 <sup>0</sup>    |

Unsere Muster ergaben, mit der Stammlösung vom pH 3,2 bis 3,8 im 200 mm-Rohr vorgenommen, folgende Werte:

| <u>Muster</u> | <u>Spezifische Drehung</u> |
|---------------|----------------------------|
| I             | - 11,82 <sup>0</sup>       |
| II            | - 11,63 <sup>0</sup>       |
| III           | - 11,50 <sup>0</sup>       |
| IV            | - 10,93 <sup>0</sup>       |

Die gefundenen Werte liegen zwischen - 10,9 und - 11,8<sup>0</sup>, es könnte also die Forderung aufgestellt werden, der Wert der spezifischen Drehung müsse zwischen - 10 und - 12<sup>0</sup> liegen. Dementsprechend dürfte der Drehungswinkel der Stammlösung, bei 20<sup>0</sup> im 200 mm-Rohr bestimmt, nicht weniger als - 0,40 und nicht mehr als - 0,48<sup>0</sup> betragen. Diese Werte sind zu klein, als dass sie noch mit Hilfe eines den Vorschriften der Ph. Helv. V entsprechenden Polarimeters bestimmt werden könnten. Auch wenn die Stammlösung mit der doppelten Menge Substanz hergestellt würde, wäre der Drehungswinkel noch sehr klein. Deshalb schlagen wir vor, auf eine genaue Bestimmung zu verzichten und lediglich zu fordern, dass die Stammlösung das polarisierte Licht nach links drehe.

### d) Gehaltsbestimmungen

1. Titration mit Perchlorsäure in Eisessig: Die Brit. Ph. 1958 lässt 0,15 g in 20 ml Eisessig lösen und mit 0,1 n-Perchlorsäure unter Verwendung von Kristallviolett als Indikator bis zur Blaufärbung titrieren. Es wird ein Gehalt von 99 - 101 % gefordert (bezogen auf wasserfreie Substanz).

Ph. Dan. IX, Add. 1954 lässt 0,15 g in 10 ml Eisessig lösen und nach Zugabe von 10 ml Dioxan und 5 Tropfen Kristallviolett als Indikator mit 0,1 n-Perchlorsäure titrieren. Es wird ein Mindestgehalt von 99,5 % wasserfreier Substanz gefordert.

Wir lösten 0,3 g l-Arterenolbitartrat in 60 ml Eisessig und titrierten nach Zugabe von 10 ml Dioxan und 2 Tropfen Kristallviolett mit 0,1 n-Perchlorsäure bis zum ersten, vorübergehenden Farbumschlag nach grünstichig Blau.

Es ist zu bemerken, dass sich keines der untersuchten Muster in so wenig Eisessig löste, wie die Brit. Ph. 1958 und die Ph. Dan. IX fordern. Muster I und IV benötigten über 80 ml Eisessig. Beschleunigen des Lösungsprozesses durch Erwärmen oder langes Stehenlassen müssen vermieden werden, da l-Arterenolbitartrat durch konzentrierte Essigsäure acetyliert werden kann. Der Zusatz von Dioxan erleichtert das Erkennen des Farbumschlages. Unsere Muster ergaben folgende Resultate (bezogen auf kristallwasserhaltige Substanz):

| <u>Muster</u> | <u>Titration mit Perchlorsäure in Eisessig</u> |                    |                         |         |
|---------------|--|--------------------|-------------------------|---------|
|               | <u>Visuell</u>                                 |                    | <u>potentiometrisch</u> |         |
| I             | 84,88 %  | 84,13 %            | 84,69 %                 | 83,75 % |
| II            | 98,97 %  | 98,66 %            | 99,18 %                 | 98,80 % |
| III           | 99,06 %  | 99,38 %<br>98,92 % | 99,42 %                 | 99,33 % |
| IV            | 83,37 %  |                    | 83,38 %                 |         |

Die Resultate der Muster II und III lassen das Urteil zu, dass sich diese Methode zur Gehaltsbestimmung eignet und dass eine Forderung von 98 - 101 % vorgeschlagen werden kann.

2. Stickstoffbestimmung nach Kjeldahl: Diese Bestimmungsmethode wurde nach der im allgemeinen Teil aufgeführten Vorschrift mit ca. 0,2 g (genau gewogen) l-Arterenolbitartrat vorgenommen. Die Resultate der verschiedenen Bestimmungen eines Musters liegen sehr nahe beieinander, aber sie stimmen, ausser bei Muster II, nicht mit den Resultaten der Perchlorsäure-Titration überein.

| <u>Muster</u> | <u>Stickstoff-Bestimmung<br/>nach Kjeldahl</u> |          |          |
|---------------|--|----------|----------|
| I             | 90,21 %  |          |          |
| II            | 97,28 %  | 97,26 %  |          |
| III           | 96,84 %  | 96,87 %  |          |
| IV            | 106,18 %                                       | 106,25 % | 106,17 % |

3. Spektrophotometrische Bestimmung: l-Arterenolbitartrat wurde einer spektrophotometrischen Prüfung unterzogen, weil es bei 279 m $\mu$  ein charakteristisches Absorptionsmaximum zeigt.

Die Forderungen in den Literaturangaben lauten:  
Ph. Int. I, Vol. II (kristallwasserfrei):  $E_{1\text{ cm}}^{1\%} = 85,0$  bei 279 m $\mu$

Vorschläge zum Nachtrag des DAB 6 (kristallwasserhaltig):  $E_{1 \text{ cm}}^{1\%} = 76,5-81,3$  bei 279 m $\mu$

Unsere Muster ergaben folgende Resultate:

| <u>Muster</u> | <u><math>E_{1 \text{ cm}}^{1\%}</math> bei 279 m<math>\mu</math></u> |
|---------------|--|
| II            | 79,46  |
| III           | 81,03  |
| IV            | 74,81  |

Entsprechend der Gehaltsforderung von 98,0 - 101,0 % muss  $E_{1 \text{ cm}}^{1\%}$  bei 279 m $\mu$  zwischen 78,8 und 81,2 liegen.

Sterilisation von Lösungen:

Bei dieser Vorschrift hielten wir uns an die Angaben der Ph. Int. I und der Ph. Dan. IX.

Vorschlag für die Maximaldosen:

Die angegebenen Maximaldosen finden sich in der Ph. Dan. IX und in den Vorschlägen zum Nachtrag für das DAB 6.

1-Artenolum bitartaricum

|                                       | I         | II             | III           | IV               |
|---------------------------------------|-----------|----------------|---------------|------------------|
| <u>Sinnenprüfung</u>                  |           |                |               |                  |
| Farbe                                 | weiss     | weiss          | weiss         | weiss            |
| Geruch                                | geruchlos | geruchlos      | geruchlos     | geruchlos        |
| Schmelzpunkt                          | 99 - 102° | 101,5 - 103,5° | 99,5 - 103,5° | 98,5 - 101,5°    |
| <u>Identitätsprüfungen</u>            |           |                |               |                  |
| phenol. Hydroxylgruppen               | +         | +              | +             | +                |
| Tartrat                               | +         | +              | +             | +                |
| <u>Reinheitsprüfungen</u>             |           |                |               |                  |
| 0,4 g gelöst in 3 ml H <sub>2</sub> O | farblos   | farblos        | farblos       | = B <sub>5</sub> |
| Schwermetalle                         | -         | -              | -             | -                |
| Chlorid                               | -         | -              | -             | -                |
| Sulfat                                | -         | -              | -             | -                |
| Adrenalin, Isoprenalin                | -         | -              | -             | -                |
| pH der Stammlösung                    | 3,5       | 3,4            | 3,48          | 3,5              |
| <u>Quantitative Bestimmungen</u>      |           |                |               |                  |
| Wassergehalt                          | 5,08 %    | 6,34 %         | 5,80 %        | 5,28 %           |
| Verbrennungsrückstand                 | -         | -              | -             | -                |
| Gehalt                                |           |                |               |                  |
| Perchlorsäure-Titration               |           |                |               |                  |
| visuell                               | 84,51 %   | 98,82 %        | 99,12 %       | 83,37 %          |
| potentiometrisch                      | 84,22 %   | 98,99 %        | 99,38 %       | 83,38 %          |
| Stickstoff nach Kjeldahl              | 90,21 %   | 97,27 %        | 96,85 %       | 106,23 %         |
| spezifische Drehung                   | - 11,82°  | - 11,63°       | - 11,50°      | - 10,93°         |
| 1% bei 279 mu                         |           | 79,46          | 81,03         | 74,81            |
| E 1 cm                                |           |                |               |                  |

l-Arterenolum bitartaricum

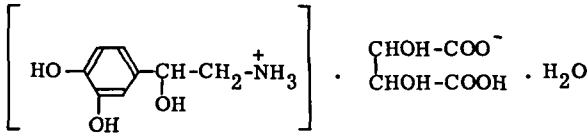
Syn. Levarterenoli bitartras (D. C. I.)  
Noradrenalinum bitartaricum

l-Arterenolbitartrat Bitartrate de noradrénaline Bitartrato di noradrenalina

l-Arterenolbitartrat ist 1-1-(3,4-Dihydroxyphenyl)-2-aminoäthanol-d-bitartrat mit einem Gehalt von mindestens 98 % und höchstens 101 %  $C_8H_{11}O_3N$ .  
 $C_4H_6O_6 \cdot H_2O$ .

$C_8H_{11}O_3N \cdot C_4H_6O_6 \cdot H_2O$

Mol. Gew. 337,29



Prüfung: Weisses, geruchloses, kristallines Pulver.

Der Schmelzpunkt von l-Arterenolbitartrat muss zwischen 99 und 104° liegen.

0,4 g l-Arterenolbitartrat müssen sich in 3 ml frisch ausgekochtem und wieder erkaltetem Wasser klar und farblos völlig lösen. Diese Lösung wird mit frisch ausgekochtem und wieder erkaltetem Wasser auf 20 ml ergänzt und dient als Stammlösung (ca. 0,05 m = ca. 2-proz.) für die nachstehenden, innerhalb von 2 Stunden durchzuführenden Prüfungen.

Der pH-Wert der Stammlösung muss zwischen 3,2 und 3,8 liegen.

1 Tropfen Stammlösung mit 5 ml Wasser verdünnt, zeigt auf Zugabe von 1 Tropfen Ferrichlorid Grünfärbung; gibt man weiter 3 Tropfen verdünntes Ammoniak zu, wird die Lösung braunviolett.

Die Stammlösung gibt die Identitätsreaktion auf Tartrat.

Werden 0,5 ml Stammlösung mit 1,5 ml Natriumazetat und 1 Tropfen Quecksilberchlorid versetzt, zeigt sich eine hellrosarote Färbung. Die Lösung wird mit der Zeit dunkler und etwas trüb.

0,5 ml Stammlösung werden mit Wasser auf 100 ml verdünnt. 10 ml davon werden mit 1 ml 0,1 n-Jodlösung versetzt und 5 Minuten stehen gelassen. Werden dann 2 ml 0,1 n-Natriumthiosulfat beifügt, soll die Lösung farblos oder höchstens schwach rosa sein (Adrenalin, Isoprenalin).

0,5 ml Stammlösung werden mit Wasser auf 5 ml verdünnt und mit 2 Tropfen n-Natriumnitritlösung und 2 Tropfen konzentrierter Essigsäure versetzt, es erscheint eine hellgelbe Farbe (andere symptommetische Amine).

In der Stammlösung dürfen Schwermetalle, Chlorid und Sulfat nicht nachweisbar sein.

Der Feuchtigkeits- und Kristallwassergehalt, bestimmt durch Titration von ca. 0,2 g l-Arterenolbitartrat (genau gewogen) mit Karl-Fischer-Reagens, muss zwischen 5,0 und 6,0 % liegen.

1 cg l-Arterenolbitartrat darf keinen wägbaren Verbrennungsrückstand hinterlassen.

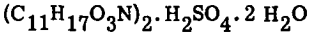
Ca. 0,3 g l-Arterenolbitartrat (genau gewogen) werden in 60 ml wasserfreiem Eisessig gelöst. Nach Zusatz von 10 ml Dioxan wird unter Verwendung von 2 Trop-



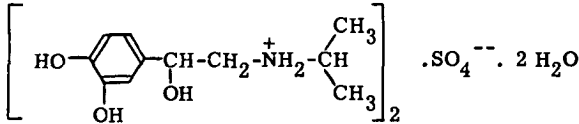


### 3.3 Isoprenalinum sulfuricum

Isoprenalinsulfat ist d, l-1-(3, 4-Dihydroxyphenyl)-2-isopropyl-aminoäthanol-sulfat.



Mol. Gew. 556,64



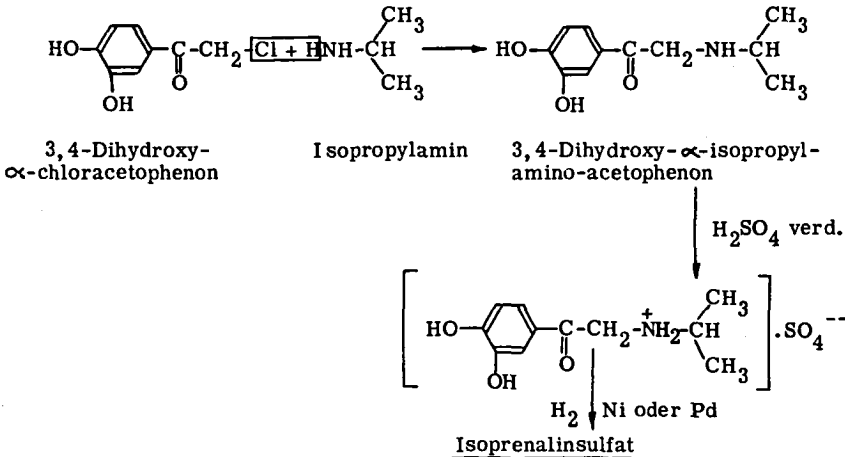
Isoprenaline sulphate (Brit. Ph. 1958, Brit. Pharm. Codex 1954)  
 Isoprenalini sulfas (Ph. Int. I, Vol. II)  
 Isoproterenol sulfate (NNR 1955)

#### Markenpräparate

Aleudrin<sup>®</sup> (Boehringer), Isonorin<sup>®</sup> (Caroll Dunham Smith), Isuprel<sup>®</sup> (Winthrop-Stearns), Neodrenal<sup>®</sup> (Savory & Moore), Neo-Epine<sup>®</sup> (Burroughs Wellcome).

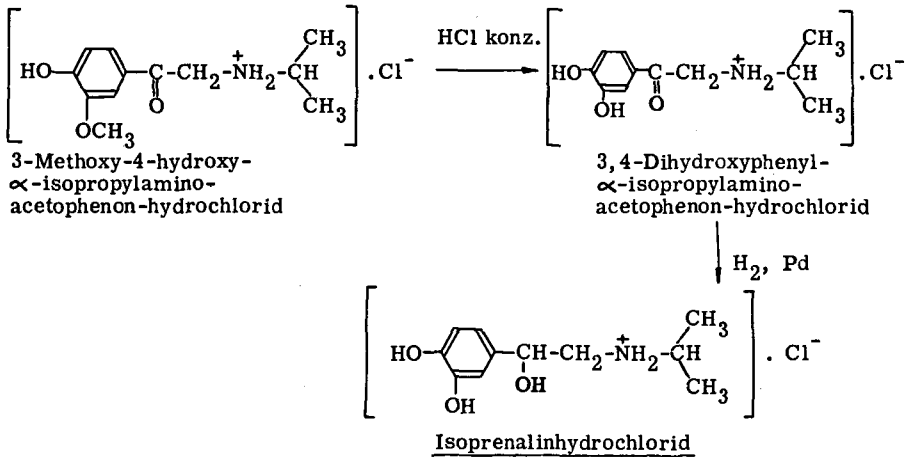
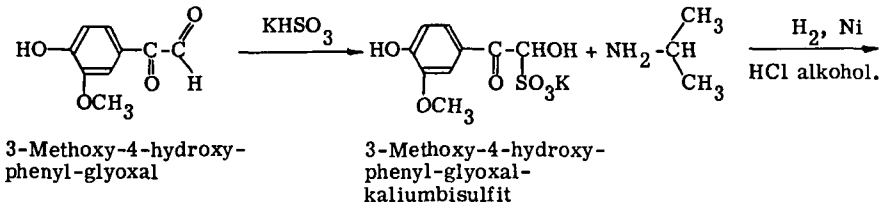
#### Darstellung

Folgende Herstellungsmethoden finden sich im Schwz. Pat. 214 499 (1941) und im D.R.P. 273 278 (1939/42) der Firma Boehringer und bei LEBEAU und JANOT<sup>30)</sup>:



30) P. LEBEAU und M. -M. JANOT, "Traité de Pharmacie Chimique", III, 1366, Edition Masson, Paris 1955 - 56.

BEKE, KOVACS, FABRICIUS und LAM<sup>31)</sup> geben den nachstehenden Syntheseweg an:



### Mögliche Verunreinigungen

Chlorid, Sulfat, Schwermetalle, Ketone, 1-Arterenol, andere sympathomimetische Amine.

31) D. BEKE, O. KOVACS, I. FABRICIUS, I. LAM, Pharm. Zhalle, 92, 237 (1953).

### Sinnenprüfung

Muster I war weiss, II aber etwas gelb und III etwas rot gefärbt. Da nicht oxydiertes Isoprenalinsulfat aber rein weiss sein sollte, fordern wir weisses Pulver. Ph. Int. I, Vol. II und NNR 1955 bezeichnen Isoprenalinsulfat im Gegensatz zum Hydrochlorid als hygroskopisch. Deshalb haben wir folgende Prüfung vorgenommen:

Es wurden je 1 g Isoprenalinsulfat und Isoprenalinhydrochlorid in ein flaches Wäagegläschen mit eingeschliffenem Deckel eingewogen. Dann wurde 24 Stunden über Phosphorpentoxyd getrocknet, wieder gewogen und die Gewichtszunahme nachher auf dieses Gewicht bezogen. Die Substanzen wurden dann einer relativen Luftfeuchtigkeit von 60 % ausgesetzt, d.h. in einem Exsikkator aufbewahrt, der mit 38-proz. Schwefelsäure beschickt war.

Es zeigten sich folgende Resultate:

Isoprenalinsulfat: Gewichtsabnahme innert 24 Stunden über Phosphorpentoxyd 0,01 %

Isoprenalinhydrochlorid: Gewichtsabnahme innert 24 Stunden über Phosphorpentoxyd 0,03 %

Gewichtszunahme in relativer Luftfeuchtigkeit von 60 %:

|            | <u>Isoprenalinsulfat</u> | <u>Isoprenalinhydrochlorid</u> |
|------------|--------------------------|--------------------------------|
| 5 Minuten  | 0,65 %                   | --                             |
| 15 Minuten | 0,94 %                   | --                             |
| 60 Minuten | 2,08 %                   | --                             |
| 4 Stunden  | 4,16 %                   | --                             |
| 6 Stunden  | 4,86 %                   | --                             |
| 24 Stunden | 5,21 %                   | 0,01 %                         |
| 48 Stunden | 5,22 %                   | 0,02 %                         |
| 7 Tage     | 5,26 %                   | 0,04 %                         |

Aeusserlich zeigte Isoprenalinsulfat keinerlei Veränderungen, es ist also nicht als derart hygroskopisch zu bezeichnen, dass diese Eigenschaft einer Aufnahme in die Pharmakopöe im Wege stehen würde.

### Schmelzpunkt

In den Literaturangaben finden sich folgende korrigierte Werte für Isoprenalinsulfat:

|                         |                        |
|-------------------------|------------------------|
| Brit. Ph. 1958          | 128 <sup>0</sup>       |
| Brit. Pharm. Codex 1954 | 128 <sup>0</sup>       |
| NNR 1955                | 128 <sup>0</sup>       |
| Ph. Int. I, Vol. II     | 125 - 128 <sup>0</sup> |

Unsere Muster zeigten folgende nichtkorrigierte Mittelwerte:

|               |                          |                          |                            |
|---------------|--------------------------|--------------------------|----------------------------|
| <u>Muster</u> | <u>I</u>                 | <u>II</u>                | <u>III</u>                 |
|               | 125 - 127,5 <sup>o</sup> | 123,5 - 127 <sup>o</sup> | 122,5 - 124,5 <sup>o</sup> |

Die Werte liegen zwischen 122,5 und 127,5<sup>o</sup>, was einem korrigierten Intervall von 124 - 129,2<sup>o</sup> entspricht. Wir stellen deshalb die Forderung auf, dass der Schmelzpunkt von Isoprenalinsulfat zwischen 122 und 127<sup>o</sup> liegen soll.

### Chemische Identitätsprüfungen

**Stammlösung:** Die Identitäts- und die meisten der Reinheitsprüfungen werden in der 0,05 m = ca. 2,8-proz. Stammlösung vorgenommen. Es ist wichtig, die Stammlösung innerhalb von ca. 2 Stunden nach der Herstellung zu verwenden, weil schon nach kurzer Zeit unter Luft- und Lichteinfluss starke Verfärbung eintritt, welche das Erkennen von Reaktionen erschwert oder verunmöglicht.

**Reaktion der Stammlösung:** Es wurden in der Literatur die folgenden Forderungen gefunden:

|                     |                                |
|---------------------|--------------------------------|
| Brit. Ph. 1958      | in 1-proz. Lösung pH 4,5 - 5,5 |
| NNR 1955            | in 1-proz. Lösung pH 4,5 - 5,5 |
| Ph. Int. I, Vol. II | pH 3,5 - 5,0                   |

Die untersuchten Muster zeigten folgende Werte:

| <u>Muster</u> | <u>Metrohm-Gerät</u> | <u>Farbtabelle</u><br><u>Suppl. III der Ph. Helv. V</u><br><u>Methylrot</u> |
|---------------|----------------------|---|
| I             | 5,1                  | 5,2   |
| II            | 5,6                  | 5,4   |
| III           | 5,45                 | 5,3   |

Wir legen unsere Forderung auf 4,6 - 5,6 fest.

**Nachweis durch Reduktion von Silbernitrat:** Brit. Ph. 1958 und Brit. Pharm. Codex 1954 schlagen vor, 5 ml einer 1-proz. Lösung von Isoprenalinsulfat mit 2 Tropfen 5-proz. Silbernitrat zu versetzen. Es entsteht ein grauer Niederschlag, die überstehende Lösung ist rosa gefärbt. Wir änderten diese Vorschrift für unsere Verhältnisse auf folgenden Wortlaut ab:

Gibt man zu 0,5 ml Stammlösung 1,5 ml Wasser und 5 Tropfen Silbernitrat, bildet sich innerhalb von ca. 10 Minuten ein feiner, perlmutter-glänzender Niederschlag; die überstehende Lösung ist hellrot gefärbt.

#### Nachweis der phenolischen Hydroxyl-Gruppen:

Wird 1 Tropfen Stammlösung mit 5 ml Wasser verdünnt und mit 1 Tropfen Ferrichlorid versetzt, zeigt sich Grünfärbung; fügt man 3 Tropfen verdünntes Ammoniak bei, wird die Lösung braunviolett.

Nachweis des Säure-Anteiles: Die Stammlösung gibt die Identitätsreaktion auf Sulfat.

#### Chemische Reinheitsprüfungen

Löslichkeit, Prüfung auf unlösliche und färbende Verunreinigungen: Bei der Herstellung der Stammlösung wird auf wasserunlösliche oder färbende Verunreinigungen geprüft. Die Stammlösung der beiden Muster, welche geringe Verfärbung zeigten, war ebenfalls gefärbt. Da wir aber völlig weisse Substanz fordern, schlagen wir für die Vorschrift zur Herstellung der Stammlösung folgende Formulierung vor:

0,55 g Isoprenalinsulfat müssen sich in 3 ml frisch ausgekochtem und wieder erkaltetem Wasser klar und farblos oder nicht stärker braun oder rot gefärbt als Farb-Vergleichslösung B<sub>5</sub> oder R<sub>5</sub>, völlig lösen. Diese Lösung wird mit frisch ausgekochtem und wieder erkaltetem Wasser auf 20 ml ergänzt.

Abwesenheit optisch aktiver Verbindungen: Da Verwechslungen oder Verunreinigungen mit anderen, optisch aktiven Sympathomimetika vorliegen können, wird verlangt, dass die Stammlösung die Schwingungsebene des polarisierten Lichtes nicht drehen darf. Diese Forderung wurde von allen geprüften Mustern erfüllt.

Abwesenheit von l-Arterenol: Für diese Prüfung schlagen wir folgende Formulierung vor:

0,5 ml Stammlösung werden mit Wasser auf 100 ml verdünnt. 10 ml dieser Lösung werden mit 0,1 ml 0,1 n-Salzsäure und mit 1 ml 0,1 n-Jodlösung versetzt und 5 Minuten stehen gelassen. Auf Zugabe von 2 ml 0,1 n-Natriumthiosulfat muss die Lösung rotbraun werden.

Bei l-Arterenolbitartrat wurde dieselbe Prüfung vorgeschrieben, dort bleibt die Lösung farblos oder wird höchstens schwach rosa.

Abwesenheit von Ketonen: Zu dieser Prüfung lässt sich dasselbe sagen wie bei l-Arterenolbitartrat.

Abwesenheit von Arsen, Schwermetallen und Chlorid: Auf diese Verunreinigungen wurde nach den Vorschriften der Ph. Helv. V geprüft. Sie konnten in keinem der untersuchten Muster nachgewiesen werden.

Prüfung auf konzentrierte Schwefelsäure färbende Verunreinigungen: Isoprenalinsulfat verfärbt sich bei Behandlung mit konzentrierter Schwefelsäure dunkel, es muss deshalb auf diese Prüfung verzichtet werden.

### Quantitative Bestimmungen

#### a) Feuchtigkeitsgehalt

In den Literaturangaben finden sich folgende Forderungen für Feuchtigkeits- und Kristallwassergehalt:

Brit. Ph. 1958 und Brit. Pharm. Codex 1954 lassen bei 100<sup>o</sup> und 5 mm Hg trocknen: 5 - 7,5 %  
Ph. Int. I, Vol. II lässt mit Karl-Fischer-Reagens titrieren: 5,5 - 7,5 %

Da Isoprenalinsulfat das Erwärmen im Trockenschrank bei 103 - 105<sup>o</sup> nicht erträgt, wurde der Feuchtigkeitsgehalt zuerst über Phosphorpentoxyd bestimmt. Die Gewichtsabnahme stieg während 6 Tagen dauernd und täuschte zuletzt einen zu hohen Feuchtigkeitsgehalt vor, weil über Phosphorpentoxyd auch ein Teil des Kristallwassers weggeht.

Resultate der Trocknung über Phosphorpentoxyd:

| <u>Muster</u> | <u>I</u> | <u>II</u> | <u>III</u> |
|---------------|----------|-----------|------------|
| 1 Stunde      | 0,05 %   | 0,20 %    | 0,28 %     |
| 3 Stunden     | 0,33 %   | 0,55 %    | 1,09 %     |
| 6 Stunden     | 0,38 %   | 0,67 %    | 1,34 %     |
| 24 Stunden    | 1,00 %   | 2,58 %    | 2,71 %     |
| 48 Stunden    | 1,19 %   | 2,94 %    |            |
| 6 Tage        | 1,40 %   | 3,49 %    | 2,78 %     |

Zur Bestimmung von Feuchtigkeitsgehalt und Kristallwasser eignet sich die Titration von 0,25 g Isoprenalinsulfat mit Karl-Fischer-Reagens am besten. Diese Methode ergab folgende Resultate:

| <u>Muster</u> | <u>Wasserbestimmung nach Karl Fischer</u> |        |        |        |        |
|---------------|---|--------|--------|--------|--------|
| I             | 5,56 %                                    | 5,18 % | 5,66 % | 5,61 % | 5,26 % |
| II            | 7,31 %                                    | 7,91 % |        |        |        |
| III           | 7,20 %                                    | 7,39 % | 7,81 % |        |        |

Wie die Resultate zeigen, kann ein Muster auch weniger Feuchtigkeit und Kristallwasser aufweisen, als der theoretische Wert für das Kristallwasser, in diesem Falle 6,47 %, betragen würde. Die Ph. Int. I, Vol. II scheint sich ebenfalls auf die-

se Beobachtung zu stützen, fordert sie doch einen Gehalt von 5 - 7,5 %. Auch wir halten das Festsetzen derselben Grenzen für zweckmässig. Die Grösse des Wassergehaltes, welcher unterhalb des theoretischen Wertes liegt, beeinflusst natürlich die Resultate der Gehaltsbestimmung, da wir, wie die Pharmakopöe, das Molekulargewicht der kristallwasserhaltigen Substanz berücksichtigen.

b) Verbrennungsrückstand

Da keines der geprüften Muster einen Verbrennungsrückstand aufwies, wird die Forderung entsprechend formuliert.

c) Gehaltsbestimmungen

Die Brit. Ph. 1953 und der Brit. Pharm. Codex 1954 lassen den Stickstoffgehalt nach Kjeldahl und den Schwefelgehalt durch Fällen des Sulfates mit Bariumchloridlösung vornehmen. Weiter existieren Angaben über die Bestimmung der Extinktion bei 279 m $\mu$  (bezogen auf wasserfreie Substanz):

|                     |                                     |                               |
|---------------------|-------------------------------------|-------------------------------|
| Brit. Ph. 1958      | E <sub>1 cm</sub> <sup>0,005%</sup> | bei 279 m $\mu$ = ca. 0,5     |
| Ph. Int. I, Vol. II | E <sub>1 cm</sub> <sup>1%</sup>     | bei 279 m $\mu$ = 105,0       |
| NNR 1955            | E <sub>1 cm</sub> <sup>1%</sup>     | bei 279 m $\mu$ = 106 $\pm$ 3 |

Wir haben folgende Bestimmungsmethoden ausgeführt:

1. Stickstoffbestimmung nach Kjeldahl mit ca. 0,25 g Substanz (genau gewogen) nach der im allgemeinen Teil angegebenen Vorschrift. Es ergaben sich folgende Resultate:

| <u>Muster</u> | <u>Stickstoffbestimmung nach Kjeldahl</u> |         |         |
|---------------|---|---------|---------|
| I             | 99,19 %                                   | 98,58 % | 98,65 % |
| II            | 98,75 %                                   | 98,72 % | 99,20 % |
| III           | 98,95 %                                   | 98,70 % |         |

2. Bestimmung des Sulfat-Anteiles:

0,5 g Isoprenalinsulfat (genau gewogen) werden in 100 ml Wasser gelöst. Diese Lösung wird nach Zugabe von 3 ml verdünnter Salzsäure zum Sieden erhitzt und tropfenweise mit 5 ml heisser, n-Bariumchloridlösung versetzt. Nach 1 Stunden Erwärmen auf dem Wasserbad wird durch ein aschefreies Filter von 7 cm Durchmesser filtriert, der Niederschlag dreimal mit 10 ml Wasser gewaschen, nass in einem vorher tartierten Porzellantiegel verbrannt und bis zur Gewichtskonstanz geglüht. 1 g Rückstand entspricht 0,1374 g Schwefel.

Die Resultate für diese Bestimmungsmethode lauten:

| <u>Muster</u> | <u>Gehalt, bestimmt durch gravimetrische Analyse<br/>des Schwefels</u> |          |         |
|---------------|--|----------|---------|
| I             | 99,64 %  | 97,92 %  | 98,50 % |
| II            | 99,92 %  | 101,52 % | 97,12 % |
| III           | 99,61 %  | 101,97 % | 99,55 % |

Ein kleiner Fehler im Resultat der Sulfat-Bestimmung wirkt sich auf das Endresultat gewichtig aus. Diese Methode eignet sich nicht zur Gehaltsbestimmung, überdies wird auf diese Weise nur der therapeutisch unwichtige Sulfat-Anteil bestimmt.

3. Messung der Extinktion: Die Messung des Adsorptionsmaximums bei 279 m $\mu$  wurde in 0,01 n-Salzsäure vorgenommen. Für unsere Muster ergaben sich folgende Werte:

| Muster | $E_{1\text{ cm}}^{1\%}$ bei 279 m $\mu$ in 0,01 n-Salzsäure<br>(bezogen auf wasserhaltige Substanz) |
|--------|---|
| I      | 101,14  |
| II     | 98,56   |
| III    | 98,75   |

Entsprechend einer Gehaltsforderung von 98 - 101 % muss  $E_{1\text{ cm}}^{1\%}$  bei 279 m $\mu$  zwischen 97 und 100 liegen (bezogen auf kristallwasserhaltige Substanz).

Wir schlagen vor, zur Gehaltsbestimmung die Methode von Kjeldahl und die Messung der Extinktion heranzuziehen.

#### Vorschlag für Gebrauchsdosen

Die Angaben über Gebrauchsdosen haben wir der Ph. Int. I entnommen.



Isoprenalinum sulfuricum

|   | I                        | II                       | III                        |
|---|--------------------------|--------------------------|----------------------------|
| <u>Sinnenprüfung</u>                                  |                          |                          |                            |
| Farbe   | weiss                    | schwach gelblich         | schwach rötlich            |
| Geruch  | geruchlos                | geruchlos                | geruchlos                  |
| <u>Schmelzpunkt</u>                                   | 125 - 127,5 <sup>0</sup> | 123,5 - 127 <sup>0</sup> | 122,5 - 124,5 <sup>0</sup> |
| <u>Identitätsprüfungen</u>                            |                          |                          |                            |
| Reduktion von Silbernitrat                            | +                        | +                        | +                          |
| phenol. Hydroxylgruppen                               | +                        | +                        | +                          |
| Sulfat  | +                        | +                        | +                          |
| <u>Reinheitsprüfungen</u>                             |                          |                          |                            |
| 0,55 g gelöst in 3 ml H <sub>2</sub> O                | farblos                  | = B <sub>3</sub>         | = R <sub>3</sub>           |
| Arsen   | -                        | -                        | -                          |
| Schwermetalle   | -                        | -                        | -                          |
| Chlorid   | -                        | -                        | -                          |
| l-Arterenol   | -                        | -                        | -                          |
| pH der Stammlösung                                    | 5,1                      | 5,6                      | 5,45                       |
| <u>Quantitative Bestimmungen</u>                      |                          |                          |                            |
| Wassergehalt nach Karl Fischer                        | 5,45 %                   | 7,61 %                   | 7,46 %                     |
| Verbrennungsrückstand                                 | -                        | -                        | -                          |
| Gehalt Stickstoff nach Kjeldahl                       | 98,89 %                  | 98,89 %                  | 98,83 %                    |
| Sulfat gravimetrisch                                  | 98,69 %                  | 99,52 %                  | 100,38 %                   |
| E <sub>1</sub> <sup>1%</sup> bei 279 mμ in 0,01 n-HCl | 101,14                   | 98,56                    | 98,75                      |

### Isoprenalinum sulfuricum

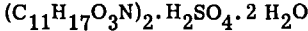
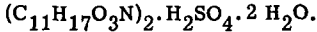
Syn. Isoprenalini sulfas (D.C.I.)

Isoprenalinsulfat

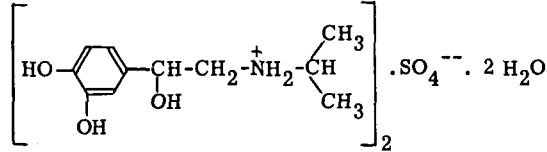
Sulfate d'isoprénaline

Solfato d'isoprenalina

Isoprenalinsulfat ist d,1-1-(3,4-Dihydroxyphenyl)-2-isopropyl-aminoäthanol-sulfat mit einem Gehalt von mindestens 98,0 % und höchstens 101,0 %



Mol. Gew. 556,64



Prüfung: Weisses, kristallines, etwas hygroskopisches Pulver ohne wahrnehmbaren Geruch.

Der Schmelzpunkt von Isoprenalinsulfat muss zwischen 122 und 127° liegen.

0,55 g Isoprenalinsulfat müssen sich in 3 ml frisch ausgekochtem und wieder erkaltetem Wasser klar und farblos oder nicht stärker braun oder rot gefärbt als Farb-Vergleichslösung B<sub>5</sub> oder R<sub>5</sub> völlig lösen. Diese Lösung wird mit frisch ausgekochtem und wieder erkaltetem Wasser auf 20 ml ergänzt und dient als Stammlösung (ca. 0,05 m = ca. 2,8-proz.) für die nachstehenden, innerhalb von 2 Stunden durchzuführenden Prüfungen.

Der pH-Wert der Stammlösung muss zwischen 4,6 und 5,6 liegen.

Die Stammlösung darf die Schwingungsebene des polarisierten Lichtes nicht drehen.

Gibt man zu 0,5 ml Stammlösung 1,5 ml Wasser und 5 Tropfen Silbernitrat, bildet sich innerhalb von ca. 10 Minuten ein feiner perlmutter-glänzender Niederschlag, die überstehende Lösung ist hellrot gefärbt.

Wird 1 Tropfen Stammlösung mit 5 ml Wasser verdünnt und mit 1 Tropfen Ferrichlorid versetzt, zeigt sich Grünfärbung; fügt man 3 Tropfen verdünntes Ammoniak bei, wird die Lösung braunviolett.

Die Stammlösung gibt die Identitätsreaktion auf Sulfat.

0,5 ml Stammlösung werden mit Wasser auf 100 ml verdünnt. 10 ml dieser Lösung werden mit 0,1 ml 0,1 n-Salzsäure und 1 ml 0,1 n-Jodlösung versetzt und 5 Minuten stehen gelassen. Auf Zugabe von 2 ml 0,1 n-Natriumthiosulfat muss die Lösung rotbraun werden (1-Arterenol).

In der Stammlösung dürfen Arsen, Schwermetalle und Chlorid nicht nachweisbar sein.

Der Feuchtigkeits- und Kristallwassergehalt, bestimmt durch Titration von ca. 0,25 g Isoprenalinsulfat (genau gewogen) mit Karl-Fischer-Reagens, muss zwischen 5,0 und 7,5 % liegen.

2 dg Isoprenalinsulfat dürfen keinen wägbaren Verbrennungsrückstand hinterlassen.

Entsprechend einem Gehalt von 98,0 - 101,0 %  $(C_{11}H_{17}O_3N)_2 \cdot H_2SO_4 \cdot 2 H_2O$  muss kristallwasserhaltiges Isoprenalinsulfat

4,93 - 5,08 % N,

bestimmt nach der im allgemeinen Teil beschriebenen Methode der Stickstoffbestimmung nach Kjeldahl mit ca. 0,25 g Substanz (genau gewogen), enthalten.

Entsprechend einem Gehalt von 98,0 - 101,0 %  $(C_{11}H_{17}O_3N)_2 \cdot H_2SO_4 \cdot 2 H_2O$  muss  $E_{1\%}^{1\text{cm}}$  bei 279 m $\mu$ , bestimmt in 0,01 n-Salzsäure, zwischen 97 und 101 liegen (bezogen auf kristallwasserhaltige Substanz).

Aufbewahrung: Vor Licht geschützt, in gut verschlossenem Glase.

#### Separandum

Gebrauchsdosen: (Vorschlag)

|                                  |        |
|----------------------------------|--------|
| Dosis usitata simplex            | 0,01 g |
| Dosis usitata simplex sublingual | 0,01 g |
| Dosis usitata pro die            | 0,03 g |

Löslichkeit: 1 T. löst sich in 4 T. Wasser. Sehr schwer löslich in Weingeist, unlöslich in Aether, Chloroform und Benzol.

Veränderlichkeit: Lösungen werden durch Luft einfluss rasch verfärbt.

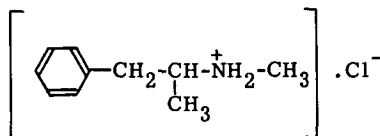
Phantasienamen: Aleudrin (E.M.), Isonorin (E.M.), Isuprel (E.M.), Neodrenal (E.M.), Neo-Epinine (E.M.), Norisodrine (E.M.).

### 3.4 Methamphaethaminum hydrochloricum

Methamphaethaminhydrochlorid ist d-1-Phenyl-2-methylamino-propan-hydrochlorid.

$C_{10}H_{15}N.HCl$

Mol. Gew. 185,70



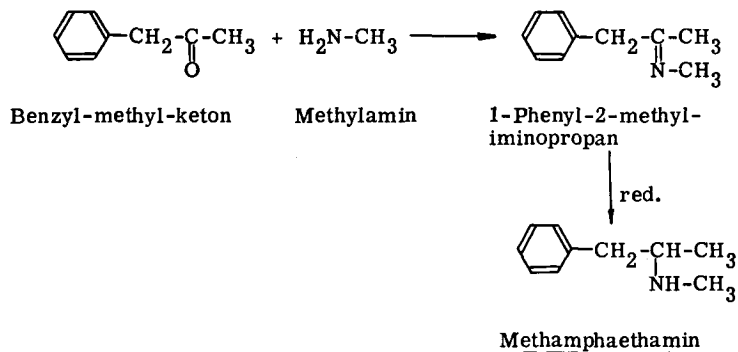
Methamphetamine hydrochloride (USP XV, NNR 1955)  
Methylamphetamine hydrochloride (Brit. Ph. 1958)

#### Markenpräparate

Amphedroxyn<sup>®</sup> (Lilly), Desoxyn<sup>®</sup> (Abbott), Doxyfed<sup>®</sup> (Raymer), Efroxi-  
ne<sup>®</sup> (Maltbie), Methedrine<sup>®</sup> (Burroughs Wellcome), Norodin<sup>®</sup> (Endo), Pervi-  
tin<sup>®</sup> (Temmler), Semoxydrine<sup>®</sup> (Massengill), Syndrox<sup>®</sup> (Mc Neil).

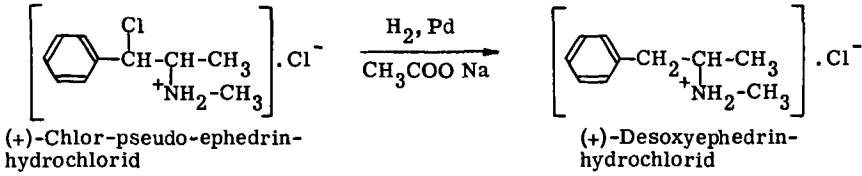
#### Darstellung

Eine Synthese von Methamphaethamin wird erstmals von OGATA<sup>32)</sup> erwähnt:



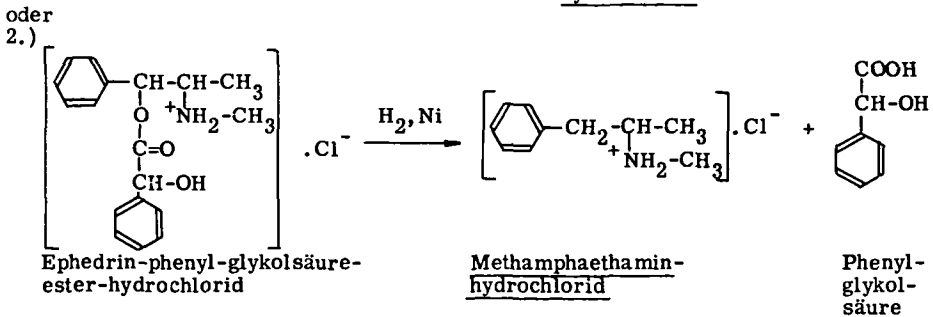
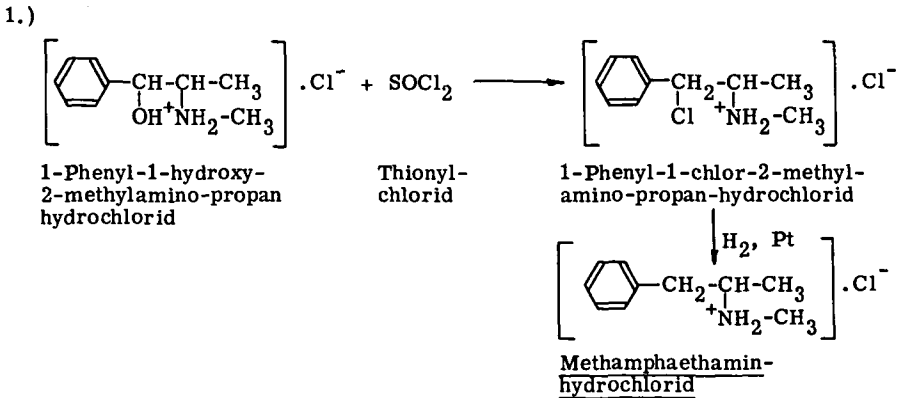
32) A. OGATA, J. Pharm. Soc. Japan, 451, 751 (1919).

EMDE <sup>33)</sup> stellt Desoxyephedrin, wie er das Methamphaethamin in seiner Arbeit nennt, folgendermassen dar:



Die anfallende wässrige Lösung von (+)-Desoxyephedrinhydrochlorid wird mit Lauge alkalisch gemacht und die Base durch Wasserdampfdestillation isoliert. Das Destillat wird mit Salzsäure auf Methylrot neutralisiert, eingedampft und der Rückstand aus Alkohol umkristallisiert.

Das Schwz. Pat. 219 303 (1942) der Temmler-Werke gibt zwei Synthesewege an:



33) H.EMDE, Helv. Chim. Acta, 12, 365 (1929).

### Mögliche Verunreinigungen

Schwermetalle, Nickel, Sulfat, Phenole, Ephedrin, andere sympathomimetische Amine.

### Sinnenprüfung

Nach den Eigenschaften der untersuchten Muster zu schliessen, darf für Methamphaethaminhydrochlorid weisse Farbe und Geruchlosigkeit gefordert werden.

### Schmelzpunkt

In den Literaturangaben finden sich folgende Forderungen korrigierter Schmelzpunkte:

|                    |                        |
|--------------------|------------------------|
| USP XV             | 171 - 175 <sup>0</sup> |
| Brit. Ph. 1958 34) | 172 - 174 <sup>0</sup> |
| Analysmetoder      | 171 - 173 <sup>0</sup> |

Der Schmelzpunkt der geprüften Muster wurde nach Zerreiben zu feinem Pulver und Aufbewahrung während 24 Stunden über konzentrierter Schwefelsäure nach der Methode der Ph. Helv. V bestimmt. Es wurden folgende nichtkorrigierte Werte gefunden:

| <u>Muster</u> | <u>Schmelzpunkt</u><br>(Mittelwert) |
|---------------|-------------------------------------|
| I             | 169 - 171 <sup>0</sup>              |
| II            | 170,5 - 171 <sup>0</sup>            |
| III           | 169,5 - 171 <sup>0</sup>            |
| IV            | 171 - 172 <sup>0</sup>              |
| V             | 170,5 - 171 <sup>0</sup>            |
| VI            | 170,5 - 172 <sup>0</sup>            |

Das Schmelzpunktsintervall der untersuchten Muster umfasst 169 - 172<sup>0</sup>, was einem korrigierten Bereich von 172,6 - 175,7<sup>0</sup> entspricht. Wir schlagen vor, dass die Schmelzpunkts-Forderung bei Methamphaethaminhydrochlorid 169 - 172<sup>0</sup> betragen soll.

---

34) Analysmetoder XV, 25 (1942).

### Chemische Identitätsprüfungen

Stammlösung: Alle Identitäts- sowie die meisten Reinheitsprüfungen wurden in der ca. 0,1 m = ca. 2-proz. wässrigen Stammlösung vorgenommen.

Reaktion der Stammlösung: die Forderungen in den Literaturangaben lauten:

USP XV wässrige Lösung sauer (Lackmus)  
Analysemetode<sup>34)</sup> 4-proz. Lösung neutral oder schwach sauer

Unsere Untersuchungen ergaben folgende pH-Werte:

| <u>Muster</u> | <u>Metrohm-Gerät</u> | <u>Farbtabelle</u><br><u>Suppl. III der Ph. Helv. V</u><br><u>Bromthymolblau</u> |
|---------------|----------------------|--|
| I             | 6,15                 | 6,2  |
| II            | 6,10                 | 6,2  |
| III           | 5,95                 | 6,1  |
| IV            | 6,08                 | 6,2  |
| V             | 5,85                 | 6,1  |
| VI            | 6,05                 | 6,2  |

Sie liegen also zwischen 5,85 und 6,2, weshalb wir die Forderung eines pH-Wertes zwischen 5,6 und 6,4 vorschlagen.

Bildung eines Niederschlages mit Quecksilberchlorid: Von allen geprüften, dem Methamphaethaminhydrochlorid verwandten Stoffen (Amphaethaminsulfat, 1-Arterenolbitartrat, Adrenalinbitartrat, Ephedrinhydrochlorid, Isoprenalinsulfat, Oxedrintartrat) gibt nur dieses mit Quecksilberchlorid einen Niederschlag in wässriger Lösung. Nach USP XV wird eine 1-proz. Lösung mit Quecksilberchlorid (6,5 g auf 100 ml) versetzt. Wie sich zeigte, eignet sich auch das Pharmakopöe-Reagens Quecksilberchlorid für diese Prüfung:

Wird 1 ml Stammlösung mit 5 Tropfen Quecksilberchlorid während 2 Minuten geschüttelt, bildet sich ein weisser Niederschlag, welcher in verdünnter Salzsäure löslich ist.

Nachweis als Derivat: Auch die Identität von Methamphaethaminhydrochlorid wurde durch die Herstellung von Derivaten und deren Schmelzpunktsbestimmung nachgewiesen.

1. Das in der Literatur am häufigsten angeführte Derivat ist das Pikrat. Es finden sich dafür folgende Angaben:

|                      |   |
|----------------------|---|
| USP XV               | Bildung eines kristallinen Niederschlages |
| GRAF <sup>35)</sup>  | Schmelzpunkt 143°                         |
| HALEY <sup>36)</sup> | Schmelzpunkt 146°                         |

35) E. GRAF, Pharmazie 5, 108 (1950).

36) T.J. HALEY, J. amer. pharm. Ass. sci. Ed. 36, 301 (1947).

Wir stellten fest, dass sich folgende Vorschrift am besten eignet:

2 ml Stammlösung werden mit 10 ml Pikrinsäure versetzt. Es bildet sich ein flockiger, bald kristallin werdender Niederschlag, der zweimal mit je 1 ml Wasser gewaschen und bei 103 - 105° getrocknet wird. Der Schmelzpunkt der Kristalle muss zwischen 142 und 144,5° liegen.

Umkristallisieren änderte den Schmelzpunkt des Derivates nicht. Wir haben folgende Werte gefunden (nichtkorrigiert):

| <u>Muster</u> | <u>Schmelzpunkt des Pikrates</u> |
|---------------|----------------------------------|
| I             | 142,5 - 144°                     |
| II            | 142,5 - 143,5°                   |
| III           | 143 - 144°                       |
| IV            | 143 - 144°                       |
| V             | 142 - 143,5°                     |
| VI            | 142 - 143°                       |

Da alle Werte zwischen 142 und 144° liegen, glauben wir ein Intervall von 142 bis 144,5° fordern zu dürfen.

2. Weiter versetzten wir 2 ml Stammlösung mit 1 ml Ammonreineckat und kristallisierten den Niederschlag aus 0,5 ml heissem Wasser um. Die Fällung ist aber so gering, dass diese Methode nicht als geeignet betrachtet werden kann.

3. Im Gegensatz dazu eignet sich die Herstellung eines Derivates mit Tetraphenylbor-Natrium besser zur Identifikation von Methamphaethaminhydrochlorid:

0,5 ml Stammlösung werden nach Verdünnen mit 4,5 ml Wasser auf ca. 70° erwärmt, 0,7 ml Reagens dazugegeben, der abfiltrierte Niederschlag in 1 ml Aceton durch Erwärmen auf dem Wasserbad gelöst und durch tropfenweises Hinzufügen von 5 ml Wasser wieder ausgefällt. Nach dem Trocknen über Phosphorpentoxyd weist das Derivat ein Schmelzintervall von 117 - 120,5° auf.

Da die Bildung eines Pikrates mit den Reagenzien der Ph. Helv. V auskommt und der Schmelzpunkt besser erkennbar ist, geben wir der ersten Methode den Vorzug.

Nachweis des Säure-Anteiles: Die Stammlösung gibt die Identitätsreaktion auf Chlorid. Sie kann in der üblichen Weise vorgenommen werden, weil die Methamphaethamin-Base nur mit verdünnter Natronlauge, nicht aber mit verdünntem oder konzentriertem Ammoniak ausfällt.



### Chemische Reinheitsprüfungen

**Löslichkeit, Prüfung auf unlösliche und färbende Verunreinigungen:** Bei der Herstellung der Stammlösung wird auf wasserunlösliche und färbende Verunreinigungen geprüft. Da sich je 0,4 g aller geprüften Muster in 2 ml Wasser klar und farblos völlig lösten, wird die Forderung entsprechend aufgestellt.

**Abwesenheit von sympathomimetischen Aminen mit phenolischen Hydroxyl-Gruppen:** Wie bei d-Amphaethamin wird auch hier mit Ferrichlorid auf Adrenalin, 1-Arterenol, Oxedrin etc. geprüft. Es wird nur eine schwache Gelbfärbung zugelassen. Auch MARTIN<sup>37)</sup> schlägt diese Prüfungsmethode vor. In keinem der untersuchten Muster waren phenolische Hydroxyl-Gruppen nachweisbar.

**Abwesenheit von Schwermetallen und Sulfat:** Diese beiden Untersuchungen wurden nach den Vorschriften der Ph. Helv. V vorgenommen und ergaben bei allen geprüften Mustern Abwesenheit dieser Verunreinigungen.

**Abwesenheit von Nickel** wurde nach der im Vorschlag zum Pharmakopöe-Artikel formulierten Angabe mit Dimethylglyoxim in alkalischer Lösung geprüft. Auch hier entsprachen alle untersuchten Muster der Forderung auf negativen Ausfall dieser Reinheitsprüfung.

**Prüfung auf konzentrierte Schwefelsäure färbende Verunreinigungen:** 1 dg Methamphaethaminhydrochlorid, gelöst in 2 ml konzentrierter Schwefelsäure, ergab bei den geprüften Mustern folgende Färbungen:

| <u>Muster</u>                  | <u>I</u>        | <u>II</u>       | <u>III</u>      | <u>IV</u>       | <u>V</u>        | <u>VI</u>       |
|--------------------------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| 5 Minuten<br>Zimmertemperatur  | farblos         | farblos         | farblos         | farblos         | farblos         | farblos         |
| 15 Minuten<br>Zimmertemperatur | farblos         | farblos         | farblos         | farblos         | B <sub>6</sub>  | farblos         |
| 30 Minuten<br>Zimmertemperatur | farblos         | farblos         | farblos         | farblos         | B <sub>6</sub>  | farblos         |
| 60 Minuten<br>Zimmertemperatur | farblos         | farblos         | farblos         | farblos         | B <sub>6</sub>  | farblos         |
| 5 Minuten<br>Wasserbad         | GG <sub>6</sub> | GG <sub>4</sub> | GG <sub>4</sub> | GG <sub>5</sub> | GG <sub>4</sub> | GG <sub>6</sub> |
| 15 Minuten<br>Wasserbad        | GG <sub>5</sub> | GG <sub>4</sub> | GG <sub>4</sub> | GG <sub>4</sub> | GG <sub>4</sub> | GG <sub>5</sub> |

37) F. MARTIN, J. Pharm. Belg. 6, 290 (1951).

Wir stellen deshalb folgende Forderung auf:

Die Lösung von 1 dg Methamphaethaminhydrochlorid in 2 ml konzentrierter Schwefelsäure muss farblos (braunstichig) sein; diese Lösung darf sich nach 30 Minuten Stehenlassen nicht verändern. Nach 15 Minuten langem Erwärmen im siedenden Wasserbad darf sie nicht stärker grüngelb gefärbt sein als Farb-Vergleichslösung GG<sub>4</sub>.

### Quantitative Bestimmungen

#### a) Feuchtigkeitsgehalt

Die USP XV lässt nach 2 Stunden Trocknen bei 105<sup>0</sup> einen maximalen Gewichtsverlust von 0,5 % zu, die Brit. Ph. 1958 nach Trocknen bei 105<sup>0</sup> eine obere Grenze von 1 %.

Unsere Muster ergaben folgende Resultate:

| <u>Muster</u> | <u>2 Stunden bei<br/>103 - 105<sup>0</sup> getrocknet</u> |
|---------------|---|
| I             | 0,35 %  |
| II            | 0,23 %  |
| III           | 0,39 %  |
| IV            | 0,17 %  |
| V             | 0,32 %  |
| VI            | 0,29 %  |

Es wird deshalb die Forderung aufgestellt, dass Methamphaethaminhydrochlorid höchstens 0,5 % Feuchtigkeit aufweisen dürfe.

#### b) Verbrennungsrückstand

Keines der geprüften Muster wies einen wägbaren Verbrennungsrückstand auf, weshalb die Forderung entsprechend formuliert wird.

#### c) Optische Drehung

Die Bestimmung der optischen Drehung wird mit der Stammlösung vorgenommen, weshalb diese mit einer genau gewogenen Menge Substanz in einem Messkölbchen hergestellt wird.

Die Forderungen in den Literaturangaben lauten:

|                              |   |
|------------------------------|---|
| USP XV                       | 2-proz. Lösung + 16 bis + 19 <sup>0</sup> |
| Brit. Ph. 1958               | 5-proz. Lösung + 16 bis + 18 <sup>0</sup> |
| Analysmetoder <sup>34)</sup> | 2-proz. Lösung + 17,8 <sup>0</sup>        |

KISBYE und BOLS <sup>28)</sup> zeigten, dass die spezifische Drehung von der Wasserstoffionen-Konzentration der Lösung abhängig ist und geben an, dass die spezifische Drehung von Methamphaethaminhydrochlorid zwischen pH 9,5 und 11 zwischen + 20

und + 25<sup>0</sup> liegt. Im hier für die Stammlösung geforderten pH-Bereich von 5,6 bis 6,4 zeigt aber die spezifische Drehung normale Werte. Diese betragen für die geprüften Muster:

| <u>Muster</u> | <u>Spezifische Drehung</u> |
|---------------|----------------------------|
| I             | + 17,87 <sup>0</sup>       |
| II            | + 17,15 <sup>0</sup>       |
| III           | + 17,35 <sup>0</sup>       |
| IV            | + 17,85 <sup>0</sup>       |
| V             | + 17,17 <sup>0</sup>       |
| VI            | + 16,82 <sup>0</sup>       |

Die spezifische Drehung, bestimmt in einer Lösung der getrockneten Substanz, liegt also bei den geprüften Mustern zwischen + 16,82 und + 17,87<sup>0</sup>. Wir erachten die Forderung, dass die spezifische Drehung zwischen + 16 und + 18<sup>0</sup> liegen soll, als berechtigt.

d) Gehaltsbestimmungen

1. Die Titration mit Perchlorsäure in wasserfreiem Milieu findet sich bei den Autoren PFIFER, WOLLISH und SCHMALL<sup>38)</sup>, PFIFER und WOLLISH<sup>39)</sup> und WICHTL<sup>40)</sup>.

Wir lösten 0,2 g getrocknetes Methamphaethaminhydrochlorid in 10 ml wasserfreiem Eisessig. Nach Zugabe von 5 ml Quecksilberazetat und 10 ml Dioxan wurde unter Verwendung von 2 Tropfen Kristallviolett als Indikator mit 0,1 n-Perchlorsäure in Eisessig bis zum ersten vorübergehenden Farbumschlag nach grünstichig Blau titriert.

Diese Methode ergab bei allen Mustern etwas tiefe, aber nahe beieinander liegende Resultate:

| <u>Muster</u> | <u>Titration mit 0,1 n-Perchlorsäure in Eisessig</u> |         |                         |         |
|---------------|--|---------|-------------------------|---------|
|               | <u>visuell</u>                                       |         | <u>potentiometrisch</u> |         |
| I             | 97,96 %  | 98,33 % | 97,95 %                 | 98,75 % |
| II            | 98,78 %  | 99,32 % | 98,80 %                 | 99,39 % |
| III           | 98,91 %  |         | 98,08 %                 | 98,90 % |
| IV            | 98,81 %  | 99,24 % | 99,0 %                  | 99,35 % |
| V             | 99,58 %  |         | 98,74 %                 | 99,64 % |
| VI            | 98,97 %  | 99,18 % | 98,96 %                 | 99,21 % |

38) W. PFIFER, E.G.WOLLISH und M.SCHMALL, J. amer. pharm. Ass. sci. Ed. 42, 509 (1953).

39) W. PFIFER und E.G.WOLLISH, Anal. Chem. 24, 300 (1952).

40) M. WICHTL, Scientia Pharm. 21, 30 (1953).

Die Mittelwerte der sechs untersuchten Muster liegen zwischen 98,15 und 99,58 %. Wir schlagen vor, eine untere Grenze der Gehaltsforderung auf 98 % festzusetzen.

2. Die Stickstoffbestimmung nach Kjeldahl wurde nach der im allgemeinen Teil beschriebenen Methode mit ca. 0,2 g getrockneter Substanz (genau gewogen) vorgenommen.

| <u>Muster</u> | <u>Stickstoffbestimmung nach Kjeldahl</u> |          |
|---------------|---|----------|
| I             | 100,16 %                                  | 100,30 % |
| II            | 99,88 %                                   | 100,02 % |
| III           | 98,63 %                                   | 99,80 %  |
| IV            | 98,97 %                                   | 99,58 %  |
| V             | 99,45 %                                   | 100,49 % |
| VI            | 99,86 %                                   | 100,27 % |

Diese Methode ergab durchwegs etwas höhere Resultate als die Titration mit Perchlorsäure. Die Mittelwerte liegen zwischen 99,22 % und 100,23 %.

3. Ausschütteln und Titrieren der Base nach Analysmetoder <sup>34)</sup>:

0,03 g Methamphaethaminhydrochlorid werden in einem 100 ml fassenden Kolben in 2 - 3 ml Wasser gelöst. Nach Versetzen mit 70 ml Chloroform und 1 ml n-Natronlauge wird 5 Minuten kräftig geschüttelt. Dann fügt man 0,5 g Tragantpulver zu, schüttelt nochmals 1 Minute lang, filtriert in einen 200 ml fassenden Kolben und extrahiert den Rückstand mit dreimal 10 ml Chloroform. Die vereinigten Filtrate werden mit 20,0 ml 0,01 n-Schwefelsäure versetzt und 1 Minute behutsam geschüttelt. Dann gibt man Siedesteine zu und destilliert das Chloroform ab. Unter Verwendung von 3 Tropfen Methylrot und 1 Tropfen Methylenblau als Indikatoren titriert man mit 0,01 n-Borax zurück.

Diese Methode wurde für drei Muster ausprobiert, sie ergab, wie die folgende Zusammenstellung zeigt, viel zu tiefe, weit auseinanderliegende Resultate:

| <u>Muster</u> | <u>Base nach Analysmetoder bestimmt</u> |         |
|---------------|---|---------|
| I             | 97,32 %                                 | 97,13 % |
| II            | 94,38 %                                 |         |
| III           | 93,36 %                                 |         |

4. Kontrollehalber wurde auch der Chlorid-Anteil mit ca. 0,3 g getrockneter Substanz (genau gewogen) nach Volhard bestimmt.

| <u>Muster</u> | <u>Chlorid-Gehalt</u><br><u>nach Volhard</u> |          |
|---------------|--|----------|
| I             | 99,69 %                                      | 99,71 %  |
| II            | 99,61 %                                      |          |
| III           | 99,66 %                                      | 99,97 %  |
| IV            | 99,51 %                                      | 100,01 % |
| V             | 99,81 %                                      |          |
| VI            | 99,71 %                                      | 99,92 %  |

Wir halten die Titration mit Perchlorsäure in Eisessig auf Grund ihrer einfachen Ausführung, und weil sie die Base erfasst, als die für unsere Zwecke geeignetste Methode zur Gehaltsbestimmung.

#### Vorschlag für Gebrauchsdosen

Die Angaben über Gebrauchsdosen entnehmen wir der USP XV und der Brit. Ph. 1958.

Methamphæthaminum hydrochloricum

|                                       | I                                      | II                                     | III                                    | IV                                     | V                                      | VI                                     |
|---------------------------------------|--|--|--|--|--|--|
| <u>Sinnenprüfung</u>                  |  |  |  |  |  |  |
| Farbe                                 | weiss                                  | weiss                                  | weiss                                  | weiss                                  | weiss                                  | weiss                                  |
| Geruch                                | geruchlos                              | geruchlos                              | geruchlos                              | geruchlos                              | geruchlos                              | etwas stechend                         |
| Schmelzpunkt                          | 169 - 171°                             | 170,5-171°                             | 169,5-171°                             | 171 - 172°                             | 170,5-171°                             | 170,5 - 172°                           |
| Identitätsprüfungen                   | 142,5-144°                             | 142,5-143,5°                           | 143 - 144°                             | 143 - 144°                             | 142-143,5°                             | 142 - 143°                             |
| Smp. des Pikrates                     | +                                      | +                                      | +                                      | +                                      | +                                      | +                                      |
| Chlorid                               |  |  |  |  |  |  |
| <u>Reinheitsprüfungen</u>             |  |  |  |  |  |  |
| 0,4 g gelöst in 2 ml H <sub>2</sub> O | farblos                                | farblos                                | farblos                                | farblos                                | farblos                                | farblos                                |
| Schwermetalle                         | -                                      | -                                      | -                                      | -                                      | -                                      | -                                      |
| Nickel                                | -                                      | -                                      | -                                      | -                                      | -                                      | -                                      |
| Sulfat                                | -                                      | -                                      | -                                      | -                                      | -                                      | -                                      |
| Phenole                               | -                                      | -                                      | -                                      | -                                      | -                                      | -                                      |
| pH der Stammlösung                    | 6,15                                   | 6,1                                    | 5,95                                   | 6,08                                   | 5,85                                   | 6,05                                   |
| konz. Schwefelsäure                   | 60 Min. fbl.                           | 60 Min. fbl.                           | 60 Min. fabl.                          | 60 Min. fbl.                           | 60 Min. = B <sub>6</sub>               | 60 Min. fbl.                           |
| färbende Stoffe                       | 15 Min. Was-<br>serbad=GG <sub>5</sub> | 15 Min. Was-<br>serbad=GG <sub>4</sub> | 15 Min. Was-<br>serbad=GG <sub>4</sub> | 15 Min. Was-<br>serbad=GG <sub>4</sub> | 15 Min. Was-<br>serbad=GG <sub>4</sub> | 15 Min. Was-<br>serbad=GG <sub>5</sub> |
| <u>Quantitat. Bestimmungen</u>        |  |  |  |  |  |  |
| Feuchtigkeitsgehalt                   | 0,35 %                                 | 0,23 %                                 | 0,39 %                                 | 0,17 %                                 | 0,32 %                                 | 0,29 %                                 |
| Verbrennungsrückstand                 | -                                      | -                                      | -                                      | -                                      | -                                      | -                                      |
| <u>Gehalt</u>                         |  |  |  |  |  |  |
| Perchlorsäure-Titration               | 98,15 %                                | 99,05 %                                | 98,91 %                                | 99,03 %                                | 99,58 %                                | 99,08 %                                |
| visuell                               | 98,35 %                                | 99,05 %                                | 98,49 %                                | 99,18 %                                | 99,19 %                                | 99,09 %                                |
| potentiometrisch                      | 100,23 %                               | 99,95 %                                | 99,22 %                                | 99,28 %                                | 99,97 %                                | 100,07 %                               |
| Stickstoff nach Kjeldahl              | 97,23 %                                | 94,38 %                                | 93,36 %                                |  |  |  |
| Base nach Analysenetode               |  |  |  |  |  |  |
| Chlorid-Gehalt                        |  |  |  |  |  |  |
| nach Volhard                          | 99,70 %                                | 99,61 %                                | 99,82 %                                | 99,76 %                                | 99,81 %                                | 99,82 %                                |
| Substanz getrocknet                   | 100,49 %                               | 100,01 %                               | 100,23 %                               | 100,29 %                               | 100,13 %                               | 99,82 %                                |
| nicht getrocknet                      |  |  |  |  |  |  |
| Spez. Drehung                         | + 17,87°                               | + 17,15°                               | + 17,95°                               | + 17,85°                               | + 17,17°                               | + 16,82°                               |

Methamphaethaminum hydrochloricum

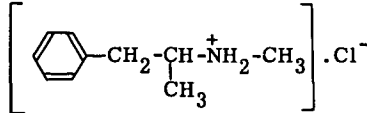
Syn. Methamphetamini chloridum (D.C.I.)  
d-1-Phenyl-2-methylamino-propan-hydrochlorid

Methamphaethaminhydrochlorid Cloruro di metanfetamina  
Chlorure de méthamphétamine

Methamphaethaminhydrochlorid ist d-1-Phenyl-2-methylamino-propan-hydrochlorid mit einem Gehalt von mindestens 98,0 % und höchstens 100,5 %  $C_{10}H_{15}N.HCl$

$C_{10}H_{15}N.HCl$

Mol. Gew. 185,70



Prüfung: Weisses, kristallines, geruchloses Pulver.

Der Schmelzpunkt von Methamphaethaminhydrochlorid muss zwischen 169 und 172,5° liegen.

Ca. 0,4 g getrocknetes Methamphaethaminhydrochlorid (genau gewogen) muss sich in 2 ml frisch ausgekochtem und wieder erkaltetem Wasser klar und farblos völlig lösen. Diese Lösung wird in einem Messkolben mit frisch ausgekochtem und wieder erkaltetem Wasser auf 20 ml ergänzt und dient nach Bestimmung der optischen Drehung als Stammlösung (ca. 0,1 m = ca. 2-proz.) für die nachstehenden Prüfungen.

Der pH-Wert der Stammlösung muss zwischen 5,6 und 6,4 liegen.

Wird 1 ml Stammlösung mit 5 Tropfen Quecksilberchlorid während 2 Minuten geschüttelt, bildet sich ein weisser Niederschlag, welcher in verdünnter Salzsäure löslich ist.

2 ml Stammlösung werden mit 10 ml Pikrinsäure versetzt. Es bildet sich ein flockiger, bald kristallin werdender Niederschlag, der zweimal mit je 1 ml Wasser gewaschen und bei 103 - 105° getrocknet wird. Der Schmelzpunkt der Kristalle muss zwischen 142 und 144,5° liegen.

Die Stammlösung gibt die Identitätsreaktion auf Chlorid.

1 ml Stammlösung muss durch 1 Tropfen Ferrichlorid schwach gelb, nicht rot, violett, blau oder grün gefärbt werden (Phenole).

In der Stammlösung dürfen Schwermetalle und Sulfat nicht nachweisbar sein.

1 ml Stammlösung darf nach Versetzen mit 3 Tropfen konzentriertem Ammoniak und 0,5 ml Dimethylglyoxim nach 3 Stunden keine Rotfärbung aufweisen (Nickel).

Die Lösung von 1 dg Methamphaethaminhydrochlorid in 2 ml konzentrierter Schwefelsäure muss farblos (braunstichig) sein, diese Farbe darf sich nach 30 Minuten Stehenlassen nicht verändern. Nach 15 Minuten langem Erwärmen im siedenden Wasserbad darf die Lösung nicht stärker grüngelb gefärbt sein als Farb-Vergleichslösung GG<sub>4</sub>.

Der Feuchtigkeitsgehalt, bestimmt mit 0,4 g Methamphaethaminhydrochlorid, darf höchstens 0,5 % betragen.

2 dg Methamphaethaminhydrochlorid dürfen keinen wägbaren Verbrennungsrückstand zurücklassen.

Die spezifische Drehung muss zwischen  $+16^{\circ}$  und  $+18^{\circ}$  liegen. (Dementsprechend darf der Drehungswinkel der Stammlösung bei  $20^{\circ}$  im 200 mm-Rohr bestimmt, nicht weniger als  $+0,64^{\circ}$  und nicht mehr als  $+0,72^{\circ}$  betragen.)

Ca. 0,2 g getrocknetes Methamphaethaminhydrochlorid (genau gewogen) werden in 10 ml wasserfreiem Eisessig gelöst. Nach Zusatz von 5 ml Quecksilberazetat und 10 ml Dioxan wird unter Verwendung von 2 Tropfen Kristallviolett als Indikator mit 0,1 n-Perchlorsäure in Eisessig bis zum ersten vorübergehenden Farbumschlag nach grünlich Blau titriert.

1 ml 0,1 n-Perchlorsäure = 0,01857 g  $C_{10}H_{15}N.HCl$ .

Der Verbrauch an 0,1 n-Perchlorsäure in Eisessig muss einem Gehalt von 98,0 - 100,5 %  $C_{10}H_{15}N.HCl$  entsprechen.

(0,2000 g müssen also mindestens 10,56 ml und dürfen höchstens 10,82 ml 0,1 n-Perchlorsäure verbrauchen.)

**Aufbewahrung:** Vor Licht geschützt, in gut verschlossenem Glase.

#### Separandum

**Sterilisation von Lösungen:** Nach g (allgemeine Bestimmungen S. 129 des 2. Supplementes).

**Gebrauchsdosen (Vorschlag):**

Dosis usitata simplex 0,0025 - 0,005 g

**Löslichkeit:** 1 T. löst sich in 2 T. Wasser und in 3 T. Weingeist. Leicht löslich in Chloroform, unlöslich in Aether.

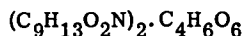
**Inkompatibilitäten:** starke Alkalien (Fällung).

**Phantasienamen:** Amphedroxyn (E.M.), Desoxyn (E.M.), Doxyfed (E.M.), Efroxyn (E.M.), Methedrine (E.M.), Norodin (E.M.), Pervitin (E.M.), Semoxydrine (E.M.), Syndrox (E.M.).

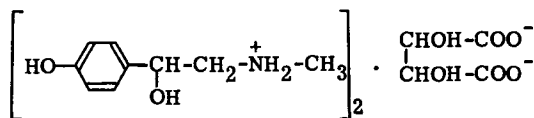


### 3.5 Oxedrinum tartaricum

Oxedrintartrat ist d,l-1-(4-Hydroxyphenyl)-1-methylamino-äthanol-d-tartrat.



Mol. Gew. 484,51



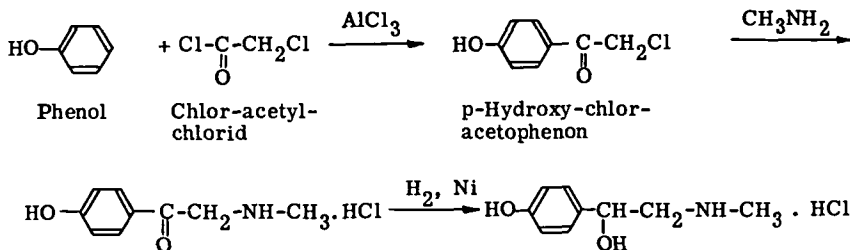
Oxedrini tartras (Ph. Dan. IX, Svenska F. XI, Suppl.)

Markenpräparat

Sympatol <sup>®</sup> (Boehringer).

Darstellung

LEBEAU und JANOT <sup>41)</sup> und das D. R. P. 569 149 (1933) der C.H. Boehringer Sohn, Ingelheim, gehen wie folgt vor:



Das D. R. P. 566 578 (1932) der C.H. Boehringer Sohn, Ingelheim, führt davon die letzte Stufe an, nämlich die Hydrierung von  $\alpha$ -Methylamino-p-hydroxy-acetophenon-hydrochlorid mit Platin oder auf Kohle niedergeschlagenem Palladium als Katalysator.

41) P. LEBEAU und M. -M. JANOT, "Traité de Pharmacie Chimique" III, 1375, Edition Masson, Paris 1955 - 56.

### Mögliche Verunreinigungen

Schwermetalle, Katalysatoren, Chlorid, Sulfat, Ketone, andere Sympathomimetika mit phenolischen Hydroxyl-Gruppen.

### Sinnenprüfung

Alle geprüften Muster waren weisse, kristalline Pulver von bitterem Geschmack. Da auch alle in der Literatur vorgefundenen Angaben diese Eigenschaften vorschreiben, formulieren wir die Forderung entsprechend.

### Schmelzpunkt

In den Literaturangaben finden sich folgende Schmelzpunktsforderungen (korrigiert):

|                                |                        |
|--------------------------------|------------------------|
| Ph. Dan. IX (schnell erhitzen) | 188 - 192 <sup>0</sup> |
| Svenska F. XI                  | 178 - 182 <sup>0</sup> |

Der Schmelzpunkt von Oxedrintartrat war schwer eindeutig festzustellen, weil Zersetzung eintritt. Am ehesten reproduzierbare Werte ergaben sich, wenn die Substanz zuerst bei 103 - 105<sup>0</sup> getrocknet, das Kapillarröhrchen zugeschmolzen und das Bad auf ca. 160<sup>0</sup> vorgewärmt wurde. 2 - 3<sup>0</sup> vor Schmelzbeginn zeigte sich Braunfärbung, das Schmelzintervall war aber trotzdem erkennbar.

Auf diese Weise bestimmt, wiesen die geprüften Muster folgende Schmelzpunkte auf: (wir geben den höchsten und den tiefsten Wert von 4 - 5 Bestimmungen an)

| <u>Muster</u> | <u>Schmelzpunkt</u><br>(nichtkorrigiert) |
|---------------|--|
| I             | 181 - 184 <sup>0</sup>                   |
| II            | 182 - 186 <sup>0</sup>                   |
| III           | 179 - 183 <sup>0</sup>                   |

Auf Grund dieser Resultate schlagen wir folgende Formulierung vor:

Der Schmelzpunkt von Oxedrintartrat, bestimmt im zugeschmolzenen Kapillarröhrchen muss zwischen 179 und 185<sup>0</sup> liegen. Die Badflüssigkeit ist auf ca. 160<sup>0</sup> vorzuwärmen und dann erst die Substanzprobe einzuführen.

### Chemische Identitätsprüfungen

Stammlösung: Die meisten Identitäts- und Reinheitsprüfungen werden in der ca. 0,05 m = ca. 2,5-proz. wässrigen Stammlösung vorgenommen.

Reaktion der Stammlösung: Die Forderungen in Literaturangaben lauten:

Ph. Dan. IX  
Svenska F. XI  
Vorschläge zum Nachtrag  
des DAB 6

2-proz. Lösung pH 5,6  
neutral

5-proz. Lösung: Bromthymolblau  
nicht blau

Unsere Bestimmungen ergaben folgende Resultate:

| Muster | Metrohm-Gerät | Farbtabelle                                  |
|--------|---------------|--|
|        |               | Suppl. III der Ph. Helv. V<br>Bromthymolblau |
| I      | 6,4           | 6,3  |
| II     | 6,5           | 6,4  |
| III    | 6,0           | 6,0  |

Wir stellen deshalb die Forderung auf, dass der pH-Wert der Stammlösung zwischen 5,8 und 6,6 liegen soll.

Nachweis der Base: Die Ph. Dan. IX, Vorschläge zum Nachtrag des DAB 6 und Analysmetoder <sup>42)</sup> lassen die Base aus einer wässrigen Lösung mit Ammoniak ausfällen und deren Schmelzpunkt bestimmen. Leider ergab aber diese Schmelzpunktsbestimmung sehr weit auseinander liegende Werte, so dass wir vorschlagen, auf den zweiten Teil dieser Identitätsreaktion zu verzichten. Dass es schwierig sein dürfte, einen eindeutigen Schmelzpunkt festzustellen, zeigt die Tatsache, dass die höchste und tiefste Angabe in der Literatur 11<sup>0</sup> auseinander liegen.

Nachweis als Derivat: Analog zu allen übrigen untersuchten Substanzen wurde auch hier die Herstellung von Derivaten vorgenommen. Pikrinsäure und Ammonreineckat eignen sich nicht. Dagegen ergab sich durch Versetzen von 1 ml Stammlösung, verdünnt mit 4 ml Wasser, bei 70<sup>0</sup> mit 1,5 ml Kalignost ein Derivat. Dieses wurde unter Erwärmen auf dem Wasserbad nach dem Abfiltrieren in 1 ml Aceton gelöst und fiel nach tropfenweisem Versetzen mit 5 ml Wasser wieder aus. Nach Trocknung über Phosphorperoxyd zeigten die Kristalle einen Schmelzpunkt von 127 - 131,5<sup>0</sup>, der aber, wie bei allen diesen Derivaten, schlecht erkennbar war, weshalb wir von der Einführung dieser Prüfung absehen.

Nachweis des Säureanteiles: Die Stammlösung gibt die Identitätsreaktion auf Tartrat.

### Chemische Reinheitsprüfungen

Löslichkeit, Prüfung auf unlösliche und färbende Verunreinigungen: Bei der Herstellung der Stammlösung wird auf wasserunlösliche

42) Analysmetoder VIII, 30 (1932).

und färbende Verunreinigungen geprüft. 0,5 g aller geprüften Muster lösten sich in je 2 ml Wasser klar und farblos, weshalb die Forderung entsprechend formuliert wird.

**Abwesenheit von Ephedrin:** Zur Unterscheidung von Ephedrin wird die Färbung mit Kupfersulfat in alkalischer Lösung verwendet. Wesentlich ist, dass die Farbe beim Schütteln mit Aether nicht in denselben geht. Wir schlagen folgende Formulierung vor:

Wird 1 ml Stammlösung mit 5 Tropfen Kupfersulfat und 1 ml verdünnter Natronlauge versetzt, bilden sich eine blaue Färbung und Fällung. Wird mit 2 ml Aether geschüttelt, darf sich die Aetherphase nicht violett färben.

**Abwesenheit von Verbindungen mit mehreren phenolischen Hydroxylgruppen:**

1 ml Stammlösung wird auf Zusatz von 1 Tropfen Ferrichlorid gelb, mit 3 weiteren Tropfen braungrün gefärbt.

Diese Prüfung könnte auch als Identitätsreaktion aufgefasst werden, uns scheint sie aber zu den Reinheitsprüfungen zu gehören, weil sich damit Adrenalin, 1-Arterenol und Isoprenalin ausschliessen lassen.

**Abwesenheit von Ketonen:** USP XV und Brit. Pharm. Codex 1954 lassen bei der analogen *m*-Verbindung mit Nitroprussid-Natrium auf Ketone, welche von der Darstellung her vorhanden sein könnten, prüfen. Wir schlagen folgende Formulierung vor:

1 ml einer Lösung 1 + 4 darf nach Zusatz von 1 Tropfen einer frisch bereiteten 10-proz. Lösung von Nitroprussid-Natrium, 1 ml verdünnter Natronlauge und 0,5 ml verdünnter Essigsäure keine intensivere Färbung zeigen als eine auf die gleiche Weise zubereitete Blindprobe.

**Abwesenheit von Schwermetallen, Chlorid und Sulfat:** Diese Reinheitsprüfungen wurden nach den Vorschriften der Ph. Helv. V vorgenommen und fielen bei den geprüften Mustern negativ aus.

**Abwesenheit von Nickel:** Da bei der Herstellung von Oxedrintartrat mit Hilfe von Nickel katalytisch hydriert wird, schien es uns notwendig mit Dimethylglyoxim auf Nickel zu prüfen. Keines der untersuchten Muster zeigte Rotfärbung.

**Prüfung auf konzentrierte Schwefelsäure färbende Verunreinigungen:** Die Prüfung unserer Muster ergab folgende Resultate:

| <u>Muster</u>                  | <u>I</u>          | <u>II</u>         | <u>III</u>        |
|--------------------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| sofort                         | = GG <sub>6</sub> | = GG <sub>6</sub> | = G <sub>5</sub>  |
| 5 Minuten<br>Zimmertemperatur  | = GG <sub>6</sub> | = BG <sub>5</sub> | = G <sub>5</sub>  |
| 15 Minuten<br>Zimmertemperatur | = GG <sub>6</sub> | = BG <sub>5</sub> | = G <sub>5</sub>  |
| 5 Minuten<br>Wasserbad         | = GG <sub>4</sub> | = BG <sub>1</sub> | = BG <sub>1</sub> |

Wir schlagen deshalb vor, dass 1 dg Oxedrintartrat, gelöst in 2 ml konzentrierter Schwefelsäure nicht stärker grüngelb oder gelb gefärbt sein darf als Farb-Vergleichslösung GG<sub>5</sub> oder G<sub>5</sub> und dass sich diese Färbung innerhalb von 15 Minuten nicht verstärken darf.

#### Quantitative Bestimmungen

##### a) Feuchtigkeitsgehalt

In den Literaturangaben findet sich ein höchstzulässiger Feuchtigkeitsgehalt von 0,5 %. Sowohl Ph. Dan. IX als auch die Vorschläge zum Nachtrag des DAB 6 lassen bei 105<sup>0</sup> trocknen.

Unsere Muster zeigten folgende Resultate:

| <u>Muster</u> | <u>bei 103 - 105<sup>0</sup> getrocknet</u> |
|---------------|---|
| I             | 0,43 %                                      |
| II            | 0,40 %                                      |
| III           | 0,35 %                                      |

Wir halten es deshalb als begründet, für den Feuchtigkeitsgehalt eine obere Grenze von 0,5 % festzulegen.

##### b) Verbrennungsrückstand

Da keines der geprüften Muster einen Verbrennungsrückstand aufwies, stellen wir die Forderung entsprechend auf.

##### c) Spezifische Drehung

Die Bestimmung der spezifischen Drehung wird in der Stammlösung vorgenommen, welche zu diesem Zweck mit genau gewogener Substanz in einem Messkölbchen hergestellt wird. 20 ml reichen ohne weiteres zum Füllen des 200 mm-Rohres. Da es sich definitionsgemäss um das d-Tartrat der d,l-Verbindung handelt, rührt die optische Aktivität nicht vom Basenanteil, sondern von der d-Weinsäure her.

Für die spezifische Drehung haben wir folgende Literaturangaben gefunden:

Ph. Dan. IX

Vorschläge zum Nachtrag  
des DAB 6

Drehungswinkel einer 2-proz.  
Lösung + 0,4 bis + 0,6°

in 5-proz. Lösung spezifische  
Drehung + 12,5 bis + 14,5°

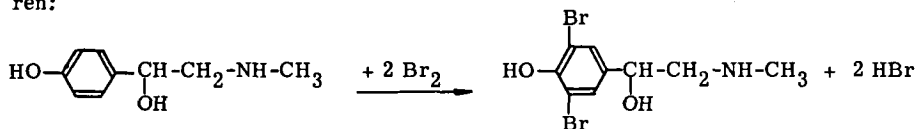
Die Mittelwerte unserer Bestimmungen ergaben folgende Resultate:

| <u>Muster</u> | <u>Spez. Drehung</u> |
|---------------|----------------------|
| I             | + 13,28°             |
| II            | + 12,54°             |
| III           | + 12,18°             |

Unser Vorschlag lautet, dass die spezifische Drehung einen Wert zwischen +11,5 und +14,0° aufweisen soll.

d) Gehaltsbestimmungen

1. Bromometrische Methode: Der Vorschlag für die Gehaltsbestimmungsmethode wurde nach den Angaben von AWE und STOHLMANN<sup>11)</sup> ausgearbeitet. Schon Analysmetoder<sup>42)</sup> und KAELLSTROEM<sup>10)</sup> lassen Sympatol durch einen Brom-Ueberschuss in Dibrom-Sympatol überführen und den Brom-Ueberschuss zurücktitrieren:



AWE und STOHLMANN<sup>43)</sup> haben verschiedene Punkte dieser beiden älteren Publikationen überprüft und sind zum Schluss gekommen, dass genaue Resultate von folgenden Bedingungen abhängig sind:

Die Salzsäure-Konzentration der Lösung sollte 0,6 % betragen. Bei steigender Konzentration resultieren zu hohe Werte, bei noch grösserer Konzentration wieder zu niedrige Werte. Die Zeitdauer der Bromeinwirkung sollte 1 - 2 Minuten betragen. Die Resultate steigen mit der Einwirkungsdauer. Die Substanz einwaage sollte 0,03 g betragen. Grosse Einwaage hat zu tiefe Resultate, kleine Einwaage aber Ueberwerte zur Folge. Da aber die Einwaage so kleiner Substanzmengen den Wägefehler gross werden lässt, schlägt der Entwurf zum Nachtrag für das DAB 6 vor, 0,15 g Oxedrintartrat in 50,0 ml Wasser lösen zu lassen und mit 10,0 ml dieser Lösung die Bestimmung vorzunehmen.

43) W. AWE und H. STOHLMANN, Pharm. Ztg. 96, 371 (1957).

Unsere Versuche ergaben folgende Resultate:

| <u>Muster</u> | <u>Bromometrische Methode</u> |         |          |
|---------------|-------------------------------|---------|----------|
| I             | 99,88 %                       | 99,71 % | 99,85 %  |
| II            | 100,22 %                      | 99,96 % | 100,39 % |
| III           | 100,02 %                      | 99,74 % |          |

Nach den vorliegenden Resultaten stellen wir eine Gehaltsforderung von 98,5 bis 101,0 % auf.

2. Titration mit Perchlorsäure in Eisessig: Nach PFIFER, WOLLISH und SCHMALL<sup>38)</sup> ergibt das Hydrochlorid der entsprechenden m-Verbindung bei der Titration mit Perchlorsäure in Eisessig gute Resultate.

Wir haben vom vorliegenden Oxedrintartrat (p-Verbindung) ca. 0,2 g (genau gewogen) in 30 ml Eisessig gelöst und nach Zugabe von 2 Tropfen Kristallviolett als Indikator bis zum ersten vorübergehenden Farbumschlag nach grünstichig Blau, resp. bis zum grössten Ausschlag am Metrohm-Gerät, mit 0,1 n-Perchlorsäure in Eisessig titriert.

Diese Bestimmungsmethode ergab aber die folgenden Resultate:

| <u>Muster</u> | <u>Perchlorsäure-Titration</u> |                         |         |         |
|---------------|--------------------------------|-------------------------|---------|---------|
|               | <u>visuell</u>                 | <u>potentiometrisch</u> |         |         |
| I             | 92,50 %                        |                         | 92,10 % | 92,42 % |
| II            | 92,21 %                        | 92,71 %                 | 92,14 % | 92,81 % |
| III           | 92,18 %                        | 91,64 %                 | 92,21 % | 91,56 % |

Die Resultate aller Muster liegen also zwischen 91,56 % und 92,81 %, woraus wir schliessen müssen, dass sich diese Methode zur Bestimmung von Oxedrintartrat nicht eignet.

3. Stickstoffbestimmung nach Kjeldahl: Als Kontrollbestimmung wurde die Stickstoff-Analyse nach Kjeldahl mit ca. 0,2 g Substanz (genau gewogen) nach der im allgemeinen Teil beschriebenen Methode vorgenommen:

| <u>Muster</u> | <u>Stickstoffbestimmung nach Kjeldahl</u> |          |
|---------------|---|----------|
| I             | 100,00 %                                  | 100,17 % |
| II            | 99,94 %                                   | 100,75 % |
| III           | 99,14 %                                   | 100,39 % |

Bei der Wahl der Methode gaben wir der bromometrischen Bestimmung den Vorzug. Sie ergibt mit geringem Aufwand an Zeit und Material gute Resultate.

#### Sterilisation von Lösungen

Bei der Angabe einer Sterilisationsvorschrift hielten wir uns an die Ph.Dan.IX.

#### Vorschläge zur Dosierung

Maximaldosen für Oxedrintartrat finden sich in der Ph. Dan. IX und in den Vorschlägen zum Nachtrag des DAB 6, Gebrauchsdosen im Prospekt des Handelspräparates Sympatol<sup>®</sup>.

Oxedrinum tartaricum

|  | I                      | II                     | III                    |
|--|------------------------|------------------------|------------------------|
| <u>Sinnenprüfung</u>                   |                        |                        |                        |
| Farbe                                  | weiss                  | weiss                  | weiss                  |
| Geruch                                 | geruchlos              | geruchlos              | geruchlos              |
| Geschmack                              | bitter                 | bitter                 | bitter                 |
| <u>Schmelzpunkt</u>                    | 181 - 184 <sup>0</sup> | 182 - 186 <sup>0</sup> | 179 - 183 <sup>0</sup> |
| <u>Identitätsprüfungen</u>             |                        |                        |                        |
| Ausfallen der Base                     | +                      | +                      | +                      |
| Tartrat                                | +                      | +                      | +                      |
| <u>Reinheitsprüfungen</u>              |                        |                        |                        |
| 0,5 g gelöst in 2 ml H <sub>2</sub> O  | farblos                | farblos                | farblos                |
| Schwermetalle                          | -                      | -                      | -                      |
| Chlorid                                | -                      | -                      | -                      |
| Sulfat                                 | -                      | -                      | -                      |
| Nickel                                 | -                      | -                      | -                      |
| Ketone                                 | -                      | -                      | -                      |
| Ephedrin                               | -                      | -                      | -                      |
| fremde Phenole                         | -                      | -                      | -                      |
| pH der Stammlösung                     | 6,4                    | 6,5                    | 6,0                    |
| konz. Schwefelsäure<br>färbende Stoffe |                        |                        |                        |
| sofort                                 | = GG <sub>6</sub>      | = GG <sub>6</sub>      | = G <sub>5</sub>       |
| 5 Min. Zimmertemperatur                | = GG <sub>6</sub>      | = BG <sub>5</sub>      | = G <sub>5</sub>       |
| 15 Min. Zimmertemperatur               | = GG <sub>6</sub>      | = BG <sub>5</sub>      | = G <sub>5</sub>       |
| 5 Min. Wasserbad                       | = GG <sub>4</sub>      | = BG <sub>1</sub>      | = BG <sub>1</sub>      |
| <u>Quantitative Bestimmungen</u>       |                        |                        |                        |
| Feuchtigkeitsgehalt                    | 0,43 %                 | 0,40 %                 | 0,35 %                 |
| Verbrennungsrückstand                  | -                      | -                      | -                      |
| Gehalt                                 |                        |                        |                        |
| bromometrisch                          | 99,81 %                | 100,19 %               | 99,88 %                |
| Stickstoff nach Kjeldahl               | 100,09 %               | 100,35 %               | 99,77 %                |
| spezifische Drehung                    | + 13,28 <sup>0</sup>   | + 12,54 <sup>0</sup>   | + 12,18 <sup>0</sup>   |



Oxedrinum tartaricum

Syn. Aethaphenum tartaricum

Oxedrintartrat

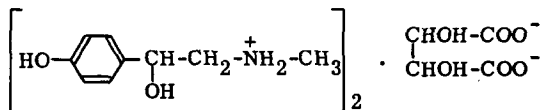
Tartrate d'oxédrine

Tartrato di ossedrina

Oxedrintartrat ist d, l-1-(4-Hydroxyphenyl)-2-methylamino-äthanol-d-tartrat mit einem Gehalt von mindestens 98,5 % und höchstens 101,0 %  $(C_9H_{13}O_2N)_2 \cdot C_4H_6O_6$

$(C_9H_{13}O_2N)_2 \cdot C_4H_6O_6$

Mol. Gew. 484,51



Prüfung: Weisses, kristallines, geruchloses Pulver von schwach bitterem Geschmack.

Der Schmelzpunkt des bei 103 - 105<sup>0</sup> getrockneten Oxedrintartrates, bestimmt im zugeschmolzenen Kapillarröhrchen, muss zwischen 179 und 185<sup>0</sup> liegen. Die Badflüssigkeit ist auf ca. 160<sup>0</sup> vorzuwärmen und dann erst die Substanzprobe einzuführen.

Ca. 0,5 g getrocknetes Oxedrintartrat (genau gewogen) muss sich in 2 ml frisch ausgekochtem und wieder erkaltetem Wasser klar und farblos völlig lösen. Diese Lösung wird in einem Messkolben mit frisch ausgekochtem und wieder erkaltetem Wasser auf 20 ml verdünnt und dient nach Bestimmung der optischen Drehung als Stammlösung (ca. 0,05 m = ca. 2,5-proz.) für die nachstehenden Prüfungen.

Der pH-Wert der Stammlösung muss zwischen 5,8 und 6,6 liegen.

2 ml einer 10-proz. Lösung von Oxedrintartrat werden mit 1 ml verdünntem Ammoniak versetzt; beim Reiben der Glaswand mit einem Glasstab fällt die Base als kristalliner Niederschlag aus.

Die Stammlösung gibt die Identitätsreaktion auf Tartrat.

Die spezifische Drehung muss zwischen + 11,5 und + 14,0<sup>0</sup> liegen. (Dementsprechend darf der Drehungswinkel von 0,5000 g Oxedrintartrat in 20 ml Wasser gelöst, bei einer Temperatur von 20<sup>0</sup> im 200 mm-Rohr bestimmt, nicht weniger als + 0,58 und nicht mehr als + 0,70<sup>0</sup> betragen.)

Wird 1 ml Stammlösung mit 5 Tropfen Kupfersulfat und 1 ml verdünnter Natronlauge versetzt, bilden sich eine blaue Färbung und Fällung. Wird mit 2 ml Aether geschüttelt, darf sich die Aetherphase nicht violett färben (Ephedrin).

1 ml Stammlösung wird auf Zusatz von 1 Tropfen Ferrichlorid gelb, mit 3 weiteren Tropfen braungrün gefärbt.

1 ml einer Lösung 1 + 4 darf nach Zusatz von 1 Tropfen einer frisch bereiteten 10-proz. Lösung von Nitroprussid-Natrium, 1 ml verdünnter Natronlauge und 0,5 ml verdünnter Essigsäure keine intensivere Färbung zeigen als eine auf gleiche Weise bereitete Blindprobe (Ketone).

In der Stammlösung dürfen Schwermetalle, Chlorid und Sulfat nicht nachweisbar sein.

1 ml Stammlösung darf nach Versetzen mit 3 Tropfen konzentriertem Ammoniak und 0,5 ml Dimethylglyoxim nach 3 Stunden keine Rotfärbung aufweisen (Nickel).

1 dg Oxedrintartrat, gelöst in 2 ml konzentrierter Schwefelsäure darf nicht stärker grüngelb oder gelb gefärbt sein als Farb-Vergleichslösung GG<sub>5</sub> oder G<sub>5</sub>. Diese Farbe darf sich innerhalb von 15 Minuten nicht verändern.

Der Feuchtigkeitsgehalt, bestimmt mit 0,5 g Oxedrintartrat, darf höchstens 0,5 % betragen.

2 dg Oxedrintartrat dürfen keinen wägbaren Verbrennungsrückstand hinterlassen.

Ca. 0,15 g getrocknetes Oxedrintartrat (genau gewogen) werden in einem Messkölbchen mit Wasser zu 50 ml gelöst. Genau 10 ml dieser Lösung werden in einem 200 ml fassenden Erlenmeyerkolben mit Glasstopfen mit 10 ml 0,1 n-Bromid-Bromat und 2,5 ml verdünnter Salzsäure versetzt. Der sofort verschlossene Kolben wird während 1 - 2 Minuten häufig geschwenkt. Hernach wird rasch eine Lösung von 0,5 g Kaliumjodid in 10 ml Wasser beigefügt. Nachdem der Kolben nochmals während 2 Minuten verschlossen stehen gelassen wurde, wird das ausgeschiedene Jod mit 0,1 n-Natriumthiosulfat titriert. Gegen das Ende der Titration werden einige Tropfen Stärkelösung als Indikator zugegeben.

1 ml 0,1 n-KBrO<sub>3</sub> = 0,006056 g (C<sub>9</sub>H<sub>13</sub>O<sub>2</sub>N)<sub>2</sub>·C<sub>4</sub>H<sub>6</sub>O<sub>6</sub>

Der Verbrauch an 0,1 n-Bromid-Bromat muss einem Gehalt von 98,5 - 101 % (C<sub>9</sub>H<sub>13</sub>O<sub>2</sub>N)<sub>2</sub>·C<sub>4</sub>H<sub>6</sub>O<sub>6</sub> entsprechen.

(0,0300 g müssen also mindestens 4,88 ml und dürfen höchstens 5,00 ml 0,1 n-KBrO<sub>3</sub> verbrauchen.)

Aufbewahrung: Vor Licht geschützt, in gut verschlossenem Glase.

#### Separandum

Sterilisation von Lösungen: Nach Zusatz von 0,35 g n-Salzsäure und 0,01 g Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>5</sub> pro 1 g nach f (allgemeine Bestimmungen, S. 129 des 2. Supplementes).

Gebrauchsdosen (Vorschlag):

|                             |        |
|-----------------------------|--------|
| Dosis usitata simplex       | 0,1 g  |
| Dosis usitata simplex s. c. | 0,06 g |
| Dosis usitata pro die       | 0,6 g  |
| Dosis usitata pro die s. c. | 0,18 g |

Maximaldosen (Vorschlag):

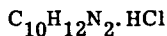
|                      |        |
|----------------------|--------|
| Dosis maxima simplex | 0,15 g |
| Dosis maxima pro die | 0,6 g  |

Löslichkeit: 1 T. löst sich in 2 T. Wasser. Schwer löslich in Weingeist, unlöslich in Aether und Chloroform.

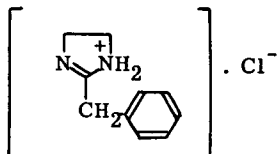
Phantasienamen: Sympatol (E.M.).

### 3.6 Tolazolinum hydrochloricum

Tolazolinhydrochlorid ist 2-Benzyl-2-imidazolin-hydrochlorid



Mol. Gew. 196,69



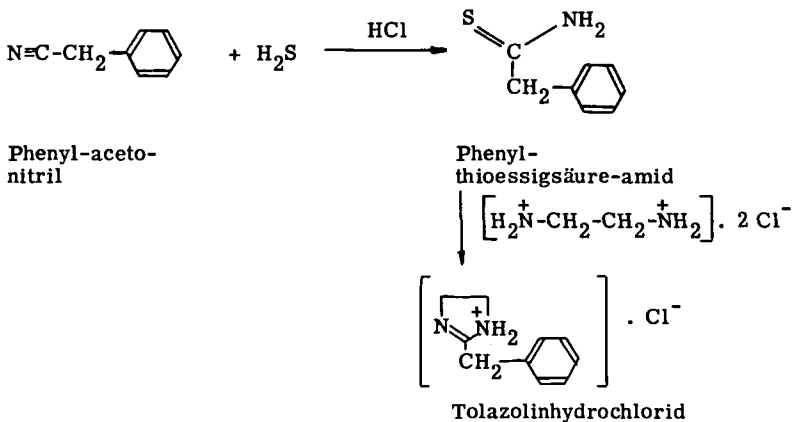
Tolazoline hydrochloride (USP XV, Brit. Ph. 1958, Brit. Pharm. Codex 1954)

#### Markenpräparat

Priscol<sup>®</sup> (Ciba).

#### Darstellung

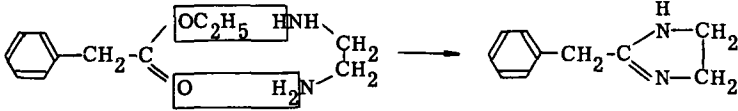
Das Schwz. Pat. 259250 (1945) der Ciba gibt den folgenden Syntheseweg an:



Eine Variante zu dieser Darstellung zeigt das U.S. Pat. 2505247 (1950) der Ciba durch Reagierenlassen von Phenylaceton, Aethylendiamin und Salzsäure mit Schwefelwasserstoff.

Nach Brit. Pharm. Codex 1954 wird 2-Benzyl-2-imidazolin aus Benzylcyanid und Aethylendiaminbenzolsulfonat hergestellt.

Das Oe. Pat. 169802 (1950) gibt folgendes Verfahren an:



Phenyl-essigsäure-  
äthylester,  
in welchen Dämpfe von Aethylendiamin eingeleitet  
werden, welches mit  
metall. Na erhitzt wurde.

Tolazolin

#### Mögliche Verunreinigungen

Arsen, Natrium, Schwermetalle, Nitrat, Aethylendiamin.

#### Sinnenprüfung

Die geprüften Muster waren zum grössten Teil weisse, kristalline Pulver. Nur eines (IV) zeigte ganz schwach gelbliche Färbung und ein anderes (II) war etwas zusammengebacken.

#### Schmelzpunkt

Die in den Literaturangaben geforderten korrigierten Werte betragen:

|                         |                        |
|-------------------------|------------------------|
| USP XV                  | 172 - 176 <sup>o</sup> |
| Brit. Ph. 1958          | 172 - 176 <sup>o</sup> |
| Brit. Pharm. Codex 1954 | 172 - 176 <sup>o</sup> |

Die Schmelzpunkte der vorliegenden Muster wurden nach Zerreiben zu feinem Pulver und Aufbewahrung während 24 Stunden im Schwefelsäure-Exsikkator bestimmt. Die Proben wurden interessehalber auf vier verschiedene Arten im Schmelzpunktsbestimmungsapparat der Ph. Helv. V, welcher nichtkorrigierte Werte liefert, geprüft: in offenem und zugeschmolzenem Kapillarröhrchen, je in damit aufgeheizter und in auf ca. 150<sup>o</sup> vorgewärmter Badflüssigkeit. Da sich, wie die folgende Zusammenstellung beweist, keine grossen Differenzen zeigten, kann der Schmelzpunkt auf die übliche Art bestimmt werden.

| <u>Muster</u>                | <u>I</u>                   | <u>II</u>                | <u>III</u>               | <u>IV</u>                  |
|------------------------------|----------------------------|--------------------------|--------------------------|----------------------------|
| offen,<br>aufgeheizt         | 168,5 - 171 <sup>0</sup>   | 169 - 171 <sup>0</sup>   | 168,5 - 171 <sup>0</sup> | 168,5 - 170,5 <sup>0</sup> |
| zugeschmolzen,<br>aufgeheizt | 169,5 - 171 <sup>0</sup>   | 168,5 - 170 <sup>0</sup> | 168,5 - 170 <sup>0</sup> |                            |
| offen,<br>vorgewärmt         | 170 - 171 <sup>0</sup>     | 170 - 171,5 <sup>0</sup> | 170 - 171,5 <sup>0</sup> | 169 - 171 <sup>0</sup>     |
| zugeschmolzen<br>vorgewärmt  | 169,5 - 171,5 <sup>0</sup> | 168,5 - 170 <sup>0</sup> | 169 - 171 <sup>0</sup>   | 169 - 170,5 <sup>0</sup>   |

Der von uns experimentell ermittelte, nichtkorrigierte Schmelzpunkt liegt also zwischen 168,5 und 171<sup>0</sup>, was einem korrigierten Wert von 172,1 - 175,6<sup>0</sup> entspricht. Wir schlagen ein Intervall von 168 - 172<sup>0</sup> vor.

### Chemische Identitätsprüfungen

**Stammlösung:** Die meisten Identitäts- und Reinheitsprüfungen werden in der ca. 0,1 m = ca. 2-proz. wässrigen Stammlösung vorgenommen.

**Reaktion der Stammlösung:** Andere Pharmakopöen stellen folgende Forderungen auf:

|                    |   |
|--------------------|---|
| USP XV             | wässrige Lösung schwach sauer (Lackmus) |
| Brit. Ph. 1958 und |   |
| Brit. Pharm. Codex | 1-proz. Lösung pH 5 - 7                 |

Unsere Bestimmungen ergaben folgende Resultate:

| <u>Muster</u> | <u>Metrohm-Gerät</u> | <u>Farbtabelle</u><br><u>Suppl. III der Ph. Helv. V</u><br><u>Bromthymolblau</u> |
|---------------|----------------------|--|
| I             | 6,1                  | 6,3  |
| II            | 6,2                  | 6,4  |
| III           | 6,05                 | 6,2  |
| IV            | 5,95                 | 6,0 (Methylrot)  |

Wir stellen deshalb die Forderung auf, dass der pH-Wert der Stammlösung zwischen 5,6 und 6,6 liegen muss.

**Nachweis als Derivat:** Die Identität des Tolazolinhydrochlorides lässt sich durch Herstellung verschiedener Derivate und deren Schmelzpunktsbestimmung feststellen.

1. In Anlehnung an die gravimetrische Bestimmungsmethode der USP XV durch Fällen mit Pikrinsäurelösung haben wir folgendes Verfahren zum Identitäts-

nachweis aus der Stammlösung in kleinem Massstab mit den Reagenzien der Ph. Helv. V ausgearbeitet:

Versetzt man 2 ml Stammlösung mit 10 ml Pikrinsäure, so bildet sich beim Kratzen mit einem Glasstab rasch ein kristalliner Niederschlag. Dieser wird abgenutscht, zweimal mit je 1 ml Wasser gewaschen und in 2 ml verdünntem Weingeist durch Erwärmen im Wasserbad gelöst. Der, wenn nötig nach Reiben der Glaswand mit einem Glasstab entstandene Niederschlag wird abgenutscht und zwischen 103 und 105° getrocknet; sein Schmelzpunkt muss zwischen 141 und 146° liegen.

Die Schmelzpunkte der Pikrinsäure-Derivate anderer Vorschriften liegen bei folgenden Temperaturen:

|                |            |
|----------------|------------|
| USP XV         | 144 - 149° |
| Brit. Ph. 1958 | 147°       |

Die von uns geprüften Muster ergaben folgende nichtkorrigierte Schmelzpunkte:

| <u>Muster</u> | <u>Schmelzpunkt</u> |
|---------------|---------------------|
| I             | 144 - 146°          |
| II            | 143 - 145,5°        |
| III           | 141,5 - 144°        |
| IV            | 144 - 146°          |

2. Sowohl USP XV als auch Brit. Pharm. Codex 1954 lassen eine Fällung mit Ammonreineckat vornehmen. Sie begnügen sich aber mit der Bildung eines blassroten Niederschlages, was u.E. nicht richtig ist, weil sehr viele chemisch nahe verwandte Arzneistoffe (von den in dieser Arbeit untersuchten zehn allein schon sieben) mit Ammonreineckat einen hellroten Niederschlag ergeben. Deshalb bestimmten wir den Schmelzpunkt des Derivates, er lag zwischen 173 und 175°, ist aber schwer erkennbar, weil vor Erreichen der Schmelztemperatur Dunkelfärbung und Sublimation auftreten.

3. AKLIN und DUERST<sup>5)</sup> geben an, die Fällung mit Tetraphenylbor-Natrium eigne sich auch für Imidazolin-Derivate. In Anlehnung an diese Beobachtung gingen wir wie folgt vor:

0,5 ml Stammlösung wurden mit 4,5 ml Wasser verdünnt, auf ca. 70° erwärmt und tropfenweise mit 0,7 ml einer 0,1 n-Tetraphenylbor-Natrium-Lösung versetzt. Der Niederschlag wurde ca. 2 Stunden im Kühlschrank gelassen, in 1 ml Aceton auf dem Wasserbad gelöst und die Rekrystallisation durch tropfenweises Zusetzen von 5 ml Wasser hervorgerufen. Die erhaltenen Kristalle wurden bei 103 - 105° getrocknet. Ihr Schmelzpunkt betrug 179,5 - 182°.

Da das erste Verfahren das einfachste ist und überdies mit den Reagenzien der Ph. Helv. V auskommt, schlagen wir vor, das Pikrinsäure-Derivat zur Identifizierung von Tolazolinhydrochlorid heranzuziehen.

Nachweis von Chlorid: Tolazolinhydrochlorid gibt in der Stammlösung die Identitätsreaktion auf Chlorid.

### Chemische Reinheitsprüfungen

**Löslichkeit, Prüfung auf unlösliche und färbende Verunreinigungen:** Bei der Herstellung der Stammlösung wird auf wasserunlösliche und färbende Verunreinigungen geprüft. 0,4 g aller Muster lösten sich in je 4 ml Wasser klar und farblos. Die Forderung wird deshalb entsprechend formuliert.

**Abwesenheit von Arsen, Natrium, Schwermetallen und Nitrat:** In keinem der untersuchten Muster war eine dieser Verunreinigungen nachweisbar; wir hielten uns an die Vorschriften der Ph. Helv. V.

**Prüfung auf konzentrierte Schwefelsäure färbende Verunreinigungen:** Die Prüfung unserer Muster ergab folgende Resultate:

| <u>Muster</u>                  | <u>I</u>       | <u>II</u>      | <u>III</u>     | <u>IV</u>       |
|--------------------------------|----------------|----------------|----------------|-----------------|
| sofort                         | farblos        | farblos        | farblos        | BG <sub>6</sub> |
| 5 Minuten<br>Zimmertemperatur  | farblos        | farblos        | farblos        | BG <sub>6</sub> |
| 30 Minuten<br>Zimmertemperatur | farblos        | farblos        | farblos        | BG <sub>5</sub> |
| 5 Minuten<br>Wasserbad         | G <sub>3</sub> | G <sub>3</sub> | G <sub>4</sub> | GG <sub>3</sub> |

Auch nach 30 Minuten langem Erwärmen im Wasserbad hatten die Lösungen noch dieselbe Farbe wie nach 5 Minuten.

Wir stellen folgende Forderung auf:

Die Lösung von 2 dg Tolazolinhydrochlorid in 2 ml konzentrierter Schwefelsäure darf nach 30 Minuten Stehenlassen nicht stärker braungelb gefärbt sein als Farb-Vergleichslösung BG<sub>5</sub> und nach 5 Minuten langem Erwärmen im siedenden Wasserbad nicht stärker gelb als Farb-Vergleichslösung G<sub>3</sub>.

### Quantitative Bestimmungen

#### a) Feuchtigkeitsgehalt

In den Literaturangaben werden folgende Feuchtigkeitsgehalte zugelassen:

|   |  |
|---|--|
| USP XV  | nach 4 Stunden Trocknen über konzentrierter Schwefelsäure max. Verlust 0,5 % |
| Brit. Ph. 1958 und<br>Brit. Pharm. Codex 1954 | nach Trocknen bei 105° max. Verlust 0,5 %                                    |

Die vorliegenden Muster haben wir über konzentrierter Schwefelsäure getrocknet und nach 5, 8 und 14 Stunden kontrolliert; ebenso über Phosphorpentoxyd nach 6 und 24 Stunden. Anschliessend wurde die Trocknung auch bei 103 - 105° vorgenommen. Wir fanden folgende Resultate:

| <u>Muster</u>                              | <u>I</u> | <u>II</u> | <u>III</u> | <u>IV</u> |
|--|----------|-----------|------------|-----------|
| H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> -Exsikkator | -        | -         | -          | -         |
| P <sub>2</sub> O <sub>5</sub> -Exsikkator  | -        | -         | -          | -         |
| 105 <sup>0</sup> : 2 Stunden               |          |           | 2,21 %     | 1,42 %    |
| 3 Stunden                                  | 2,03 %   |           | 2,23 %     |           |
| 4 Stunden                                  | 2,26 %   | 0,10 %    | 2,23 %     |           |

Wie die Resultate zeigen, ist die Substanz bei 103 - 105<sup>0</sup> teilweise flüchtig, weshalb wir Trocknung über konzentrierter Schwefelsäure vorschlagen. Mit dieser Methode liess sich bei unseren Mustern kein Feuchtigkeitsgehalt feststellen. Wir schlagen vor, eine obere Grenze von 0,5 % zu fordern.

b) **Verbrennungsrückstand**

USP XV, Brit. Ph. 1958 und Brit. Pharm. Codex 1954 lassen für Tolazolinhydrochlorid einen Verbrennungsrückstand von max. 0,1 % zu. Da aber keines der geprüften Muster einen wägbaren Verbrennungsrückstand hinterliess, formulierten wir die Forderung entsprechend.

c) **Gehaltsbestimmungen**

1. Ausschütteln und Titrieren der Base wird in der Brit. Ph. 1958 und im Brit. Pharm. Codex 1954 vorgeschlagen:

0,3 g Substanz werden in 30 ml Wasser gelöst, 2 ml 20-proz. Natronlauge beigefügt und die Base fünfmal mit je 25 ml Chloroform extrahiert. Die Chloroform-Phasen werden vereinigt und zweimal mit je 5 ml Wasser gewaschen, das Chloroform abdestilliert, der Rückstand mit 20 ml 0,1 n-Salzsäure versetzt und der Ueberschuss an Säure mit 0,1 n-Natronlauge auf Methylrot zurücktitriert. Gefordert wird ein Gehalt von mindestens 98 % Tolazolinhydrochlorid.

Unsere Versuche ergaben folgende Resultate:

| <u>Muster</u> | <u>Ausschütteln und Titrieren der Base</u> |
|---------------|--|
| I             | 94,33 %                                    |
| II            | 96,48 %                                    |
| III           | 96,54 %                                    |

Trotz genauer Befolgung der Vorschrift erhielten wir zu tiefe Resultate, was mit der Flüchtigkeit der Substanz bei höherer Temperatur (Abdestillieren des Chloroforms) zusammenhängen könnte.

2. Die USP XV wertet für die quantitative Bestimmung des Tolazolinhydrochlorides die Eigenschaften der Fällbarkeit durch Pikrinsäure aus. Dieser komplizierten gravimetrischen Methode wurde in der vorliegenden Arbeit die Titration mit Perchlorsäure in Eisessig vorgezogen.



3. BAYER und POSGAY <sup>44)</sup> schlagen vor, Tolazolinhydrochlorid in wasserfreier Essigsäure mit Perchlorsäure zu titrieren. Die Einwaage soll 0,15 - 0,2 g, die Menge Eisessig zur Lösung ca. 5 ml betragen. Es wird Zusetzen einer 3-proz. Lösung von Quecksilber-(II)-acetat empfohlen. Nach unseren Versuchen schlagen wir folgendes Vorgehen vor:

0,2 g Tolazolinhydrochlorid werden in 10 ml wasserfreiem Eisessig gelöst. Zugemischt werden 5 ml Essigsäureanhydrid und 5 ml Quecksilberacetat. Unter Verwendung von 2 Tropfen Kristallviolett als Indikator wird mit 0,1 n-Perchlorsäure in Eisessig bis zum ersten vorübergehenden Farbumschlag nach grünlich Blau titriert.

| Muster | Titration mit 0,1 n-Perchlorsäure in Eisessig |          |                  |         |
|--------|---|----------|------------------|---------|
|        | visuell                                       |          | potentiometrisch |         |
| I      | 100,01 %                                      | 100,23 % | 100,14 %         | 99,99 % |
| II     | 99,95 %                                       | 99,82 %  | 99,82 %          | 99,84 % |
| III    | 99,23 %                                       | 99,78 %  | 99,15 %          |         |
| IV     | 99,32 %                                       | 99,41 %  |                  |         |

Wir schlagen vor, die Titration mit Perchlorsäure in Eisessig als quantitative Bestimmungsmethode einzuführen und eine untere Gehaltsforderung von 98,5 % aufzustellen.

4. Als Kontrolle haben wir den Stickstoffgehalt nach Kjeldahl mit einer Einwaage von ca. 0,12 g Substanz (genau gewogen) bestimmt:

| Muster | Stickstoffbestimmung nach Kjeldahl |          |
|--------|------------------------------------|----------|
|        | I                                  | 98,72 %  |
| II     | 100,04 %                           | 100,23 % |
| III    | 97,12 %                            | 97,13 %  |
| IV     | 97,38 %                            | 97,84 %  |

5. Weiter bestimmten wir für den Säure-Anteil den Chlorid-Gehalt nach Mohr und Volhard:

| Muster | Chlorid-Gehalt |         |
|--------|----------------|---------|
|        | Mohr           | Volhard |
| I      | 99,51 %        | 99,57 % |
| II     | 99,38 %        | 99,30 % |
| III    | 99,56 %        | 99,17 % |
| IV     | 99,36 %        | 99,03 % |

#### Vorschlag für Gebrauchsdosen

Die Angaben entnehmen wir dem Brit. Pharm. Codex 1954 und OSOL-FARRAR <sup>45)</sup>.

44) I. BAYER und E. POSGAY, Pharm. Zhalle 96, 11, 561 (1957).

45) OSOL-FARRAR, U.S. Dispensatory, 25th ed.

Tolazolinum hydrochloricum

|                                       | I                    | II                   | III                  | IV                      |
|---------------------------------------|----------------------|----------------------|----------------------|-------------------------|
| <u>Sinnenprüfung</u>                  |                      |                      |                      |                         |
| Farbe                                 | weiss                | weiss                | weiss                | schwach gelblich        |
| Geruch                                | geruchlos            | geruchlos            | geruchlos            | geruchlos               |
| Schmelzpunkt                          | 168,5 - 171°         | 169 - 171°           | 168,5 - 171°         | 168,5 - 170,5°          |
| Identitätsprüfungen                   | 144 - 146°           | 143 - 145,5°         | 141,5 - 144°         | 144 - 146°              |
| Schmelzpunkt des Pikrates             | +                    | +                    | +                    | +                       |
| Fällung mit Ammonreineckat            | +                    | +                    | +                    | +                       |
| Fällung mit Kalignost                 | +                    | +                    | +                    | +                       |
| Chlorid                               | +                    | +                    | +                    | +                       |
| <u>Reinheitsprüfungen</u>             |                      |                      |                      |                         |
| 0,4 g gelöst in 2 ml H <sub>2</sub> O | farblos              | farblos              | farblos              | farblos                 |
| Arsen                                 | -                    | -                    | -                    | -                       |
| Natrium                               | -                    | -                    | -                    | -                       |
| Schwermetalle                         | 6,1                  | 6,2                  | 6,05                 | 5,95                    |
| pH der Stammlösung                    | 30 Min. Zimmer-      | 30 Min. Zimmer-      | 30 Min. Zimmer-      | 30 Min. Zimmer-         |
| konz. Schwefelsäure                   | temp. farblos        | temp. farblos        | temp. farblos        | temp. = BG <sub>5</sub> |
| färbende Stoffe                       | 5 Min. Wasser-       | 5 Min. Wasser-       | 5 Min. Wasser-       | 5 Min. Wasser-          |
|                                       | bad = G <sub>3</sub> | bad = G <sub>3</sub> | bad = G <sub>4</sub> | bad = GG <sub>3</sub>   |
| <u>Quantitative Bestimmungen</u>      |                      |                      |                      |                         |
| <u>Feuchtigkeitsgehalt</u>            |                      |                      |                      |                         |
| während 48 Stunden über               | -                    | -                    | -                    | -                       |
| konz. Schwefelsäure                   | 100,12 %             | 99,89 %              | 99,51 %              | 99,37 %                 |
| Verbrennungsrückstand                 | 100,07 %             | 99,83 %              | 99,15 %              |                         |
| <u>Gehalt</u>                         |                      |                      |                      |                         |
| Perchorsäure-Titration                | 94,33 %              | 96,48 %              | 96,54 %              |                         |
| visuell                               | 98,8 %               | 100,14 %             | 97,13 %              |                         |
| potentiometrisch                      |                      |                      |                      |                         |
| Base ausgeschüttelt                   |                      |                      |                      |                         |
| Stickstoff nach Kjeldahl              |                      |                      |                      |                         |
| Chlorid-Gehalt                        | 99,51 %              | 99,38 %              | 99,56 %              | 99,36 %                 |
| nach Mohr                             | 99,57 %              | 99,30 %              | 99,17 %              | 99,03 %                 |
| nach Volhard                          |                      |                      |                      |                         |

## Tolazolinum hydrochloricum

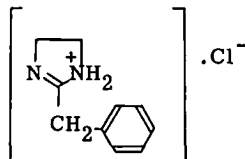
Syn. Tolazolini hydrochloridum (D. C. I.)

Tolazolinhydrochlorid Chlorhydrate de tolazoline Cloridrato di tolazolina

Tolazolinhydrochlorid ist 2-Benzyl-2-imidazolin-hydrochlorid mit einem Gehalt von mindestens 98,5 % und höchstens 100,5 %  $C_{10}H_{12}N_2 \cdot HCl$

$C_{10}H_{12}N_2 \cdot HCl$

Mol. Gew. 196,69



Prüfung: Weisses oder höchstens schwach gelbliches, kristallines und geruchloses Pulver.

Der Schmelzpunkt von Tolazolinhydrochlorid muss zwischen 168 und 172° liegen.

0,4 g Tolazolinhydrochlorid müssen sich in 2 ml frisch ausgekochtem und wieder erkaltetem Wasser klar und farblos völlig lösen. Die Lösung wird mit frisch ausgekochtem und wieder erkaltetem Wasser auf 20 ml ergänzt und dient als Stammlösung (ca. 0,1 m = ca. 2-proz.) für die nachfolgenden Prüfungen.

Der pH-Wert der Stammlösung muss zwischen 5,6 und 6,6 liegen.

Versetzt man 2 ml Stammlösung mit 10 ml Pikrinsäure, so bildet sich beim Kratzen mit einem Glasstab rasch ein kristalliner Niederschlag. Dieser wird abgenutscht, zweimal mit je 1 ml Wasser gewaschen und in 2 ml verdünntem Weingeist durch Erwärmen auf dem Wasserbad gelöst. Der wenn nötig nach Reiben der Glaswand mit einem Glasstab entstandene Niederschlag wird abgenutscht und bei 103 bis 105° getrocknet; sein Schmelzpunkt muss zwischen 141 und 146° liegen.

Die Stammlösung gibt die Identitätsreaktion auf Chlorid.

In der Stammlösung dürfen Arsen, Natrium, Schwermetalle und Nitrat nicht nachweisbar sein.

2 dg Tolazolinhydrochlorid werden in 2 ml konzentrierter Schwefelsäure gelöst. Die Lösung darf nach 30 Minuten langem Stehenlassen nicht stärker braun gelb gefärbt sein als Farb-Vergleichslösung BG<sub>5</sub>; nach 5 Minuten langem Erwärmen im siedenden Wasserbad darf die Lösung höchstens so stark gelb gefärbt sein wie Farb-Vergleichslösung G<sub>3</sub>.

Der Feuchtigkeitsgehalt, bestimmt mit 3 dg durch Trocknen über konzentrierter Schwefelsäure, darf höchstens 0,5 % betragen.

3 dg Tolazolinhydrochlorid dürfen keinen wägbaren Verbrennungsrückstand hinterlassen.

Ca. 0,2 g Tolazolinhydrochlorid (genau gewogen) werden in 10 ml wasserfreiem Eisessig gelöst. Nach Zusatz von 5 ml Essigsäureanhydrid und 5 ml Quecksilberazetat wird unter Verwendung von 2 Tropfen Kristallviolett als Indikator mit 0,1 n-Perchlorsäure in Eisessig bis zum ersten vorübergehenden Farbumschlag nach grünstichig Blau titriert.

1 ml 0,1 n-Perchlorsäure = 0,01967 g  $C_{10}H_{12}N_2 \cdot HCl$

Der Verbrauch an 0,1 n-Perchlorsäure in Eisessig muss einem Gehalt von 98,5 - 100,5 %  $C_{10}H_{12}N_2 \cdot HCl$  entsprechen.

(0,2000 g müssen also mindestens 10,02 ml und dürfen höchstens 10,22 ml 0,1 n-Perchlorsäure verbrauchen.)

**Aufbewahrung:** Vor Licht geschützt, in gut verschlossenem Glase.

#### Separandum

**Sterilisation von Lösungen:** Nach g (allgemeine Bestimmungen, S. 129 des 2. Supplementes).

**Gebrauchsdosen:** (Vorschlag)

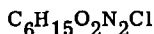
|                            |                |
|----------------------------|----------------|
| Dosis usitata simplex      | 0,025 - 0,05 g |
| Dosis usitata simplex s.c. | 0,01 - 0,02 g  |
| Dosis usitata simplex i.v. | 0,005 - 0,02 g |

**Löslichkeit:** 1 T. löst sich in 0,5 T. Wasser, 2 T. Weingeist, 2,5 T. Chloroform, fast unlöslich in Aether.

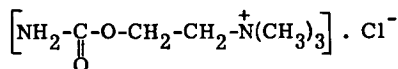
**Phantasiename:** Priscol (E.M.)

### 3.7 Carbacholum

Carbachol ist 2-Carbamoyl-oxyäthyl-trimethylammonium-chlorid.



Mol. Gew. 182,66



Carbachol (USP XV, Brit. Ph. 1958, Brit. Pharm. Codex 1954)

Carbacholum (Ph. Int. I, Vol. I)

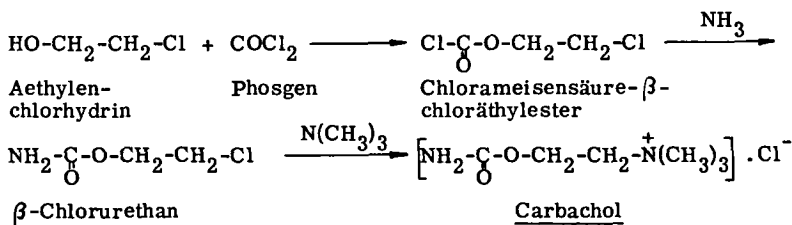
Carbacholini chloridum (Ph. Dan. IX, Svenska F. XI)

#### Markenpräparate

Cholinergol <sup>®</sup> (Burroughs Wellcome), Doryl <sup>®</sup> (Merck).

#### Darstellung

Das D. R. P. 387 963 (1924) der Chinoin, Fabrik chem.-pharm. Produkte, Brit. Pharm. Codex 1954, LEBEAU und JANOT <sup>46)</sup> und KIRK-OTHMER <sup>47)</sup> geben folgenden Syntheseweg an:



#### Mögliche Verunreinigungen

Arsen, Schwermetalle, Jodid, Trimethylamin.

#### Sinnenprüfung

Alle geprüften Muster waren weisse, kristalline Pulver. Ein leichter fischähnlicher Geruch wird vom Brit. Pharm. Codex 1954 und von der Ph. Int. I, Vol. I zugelassen. USP XV fordert Geruchlosigkeit. Bei allen vorliegenden Mustern war aber

46) P. LEBEAU und M. -M. JANOT, "Traité de Pharmacie Chimique" III, 1324, Edition Masson, Paris 1955 - 56.

47) R. E. KIRK und D. F. OTHMER, "Encyclopedia of Chemical Technology" 3, 926 (1949).

ein aminartiger Geruch feststellbar. Wir sind der Meinung, dass ein schwacher aminartiger Geruch zugelassen werden muss.

### Schmelzpunkt

Die in den Literaturangaben aufgeführten korrigierten Werte lauten:

|                         |                        |
|-------------------------|------------------------|
| USP XV                  | 201 - 205 <sup>0</sup> |
| Brit. Ph. 1958          | 205 <sup>0</sup>       |
| Brit. Pharm. Codex 1954 | 210 <sup>0</sup>       |
| Ph. Int. I, Vol. I      | 207 - 211 <sup>0</sup> |
| Ph. Dan. IX             | 208 - 211 <sup>0</sup> |

Eine exakte Bestimmung des Schmelzpunktes lässt sich nach den von uns gemachten Erfahrungen nur vornehmen, wenn die fein pulverisierte Substanz bei 103 bis 105<sup>0</sup> getrocknet, in ein Kapillarröhrchen eingefüllt und dieses zugeschmolzen in die auf ca. 150<sup>0</sup> vorgewärmte Badflüssigkeit gebracht wird.

Als Mittel aus 2 - 4 Bestimmungen ergaben sich auf diese Weise folgende nicht-korrigierte Werte:

| <u>Muster</u> | <u>Schmelzpunkt</u>        |
|---------------|----------------------------|
| I             | 193,5 - 195,5 <sup>0</sup> |
| II            | 193 - 195 <sup>0</sup>     |
| III           | 193 - 196 <sup>0</sup>     |
| IV            | 193,5 - 196 <sup>0</sup>   |

Wir schlagen vor, ein Intervall von 193 - 197<sup>0</sup> zuzulassen.

### Chemische Identitätsprüfungen

**Stammlösung:** Die meisten Identitäts- und Reinheitsprüfungen werden in der ca. 0,1 m = ca. 1,7-proz. wässrigen Stammlösung vorgenommen.

**Reaktion der Stammlösung:** Andere Pharmakopöen stellen folgende Forderungen auf:

|                    |   |
|--------------------|---|
| USP XV             | neutral (Lackmus)   |
| Brit. Ph. 1958     | 5-proz. Lösung neutral (Lackmus)  |
| Ph. Int. I, Vol. I | 2 ml einer 5-proz. Lösung mit 1 Tropfen Methylrot schwach rot, nach Zusatz von 1 Tropfen 0,01 n-Natronlauge gelb. |

Unsere Bestimmungen ergaben folgende Resultate:

| <u>Muster</u> | <u>Metrohm-Gerät</u> | <u>Farbtabelle</u>                                    |
|---------------|----------------------|---|
|               |                      | <u>Suppl. III der Ph. Helv. V</u><br><u>Methylrot</u> |
| I             | 5,6                  | 5,8   |
| II            | 5,6                  | 5,7   |
| III           | 5,65                 | 5,7   |
| IV            | 5,5                  | 5,5   |

Wir stellen deshalb die Forderung auf, dass der pH-Wert der Stammlösung zwischen 5,4 und 6,0 liegen soll.

**Nachweis der quaternären Stickstoffgruppe:** Durch Erhitzen von 1 ml Stammlösung mit 1 ml verdünnter Natronlauge wird Trimethylamin abgespalten, welches an seinem Geruch leicht erkennbar ist.

**Nachweis als Derivat:** Da es unmöglich war, nach demselben Vorgehen wie bei den anderen untersuchten Substanzen mit Pikrinsäure ein Derivat herzustellen, da sich ferner mit Ammonreineckat nur ein geringer, bei sehr hoher Temperatur schmelzender Niederschlag ergab und da, wie bei allen mit Tetraphenylbor-Natrium gebildeten Derivaten der Schmelzpunkt schwer zu erkennen ist, wird zum weiteren Identitätsnachweis die in der Ph. Dan. IX aufgeführte Fällung mit Jodlösung in etwas grösserem Massstab vorgeschlagen.

1 ml Stammlösung wird mit 3 ml 0,1 n-Jodlösung versetzt; der wenn nötig nach Reiben der Glaswand mit einem Glasstab entstandene Niederschlag wird abgenutscht, mit 5 ml Wasser gewaschen und während 24 Stunden über konzentrierter Schwefelsäure getrocknet.

Die mit unseren Mustern hergestellten Derivate ergaben folgende Schmelzpunkte:

| <u>Muster</u> | <u>Schmelzpunkt</u>    |
|---------------|------------------------|
| I             | 81 - 82,5 <sup>0</sup> |
| II            | 80 - 82,5 <sup>0</sup> |
| III           | 80 - 82,5 <sup>0</sup> |
| IV            | 79,5 - 81 <sup>0</sup> |

Diese Resultate zeigen, dass ein Schmelzpunkt zwischen 79 und 83<sup>0</sup> gefordert werden kann.

**Nachweis von Aethanol:** In Anlehnung an den Artikel Acetylcholinchlorid der Ph. Helv. V könnte zur Identifizierung auch die Jodoform-Probe herangezogen werden. Die vorgesehene Carbachol-Stammlösung ist aber für diese Prüfung zu verdünnt: es tritt nur Geruch nach Jodoform auf, eine Trübung entsteht erst in 5-proz. Lösung. Wir verzichten deshalb auf diese wenig spezifische Identitätsreaktion.

Nachweis des Säureanteiles: Die Stammlösung gibt die Identitätsreaktion auf Chlorid.

### Chemische Reinheitsprüfungen

Löslichkeit, Prüfung auf unlösliche und färbende Verunreinigungen: Bei der Herstellung der Stammlösung wird auf wasserunlösliche und färbende Verunreinigungen geprüft. 0,35 g aller Muster lösten sich in je 1,5 ml Wasser klar und farblos. Die Forderung wird deshalb entsprechend aufgestellt.

Abwesenheit von Schwermetallen: Auf Schwermetalle wird im Verbrennungsrückstand geprüft. Keines der untersuchten Muster zeigte positive Schwermetall-Reaktion.

Abwesenheit von Jodid: Die Prüfung auf Jodid wird analog dem Artikel Acetylcholinchlorid der Ph. Helv. V vorgenommen. Unsere Muster ergaben die Abwesenheit von Jodid.

Prüfung auf konzentrierte Schwefelsäure färbende Verunreinigungen: Die Prüfung unserer Muster ergab folgende Resultate:

| <u>Muster</u>                  | <u>I</u>        | <u>II</u> | <u>III</u>     | <u>IV</u>       |
|--------------------------------|-----------------|-----------|----------------|-----------------|
| 5 Minuten<br>Zimmertemperatur  | farblos         | farblos   | farblos        | BG <sub>6</sub> |
| 15 Minuten<br>Zimmertemperatur | BG <sub>6</sub> | farblos   | farblos        | BG <sub>6</sub> |
| 30 Minuten<br>Zimmertemperatur | B <sub>6</sub>  | farblos   | farblos        | BG <sub>5</sub> |
| 60 Minuten<br>Zimmertemperatur | B <sub>6</sub>  | farblos   | B <sub>6</sub> | BG <sub>5</sub> |
| 5 Minuten<br>Wasserbad         | R <sub>4</sub>  | farblos   | farblos        | BG <sub>5</sub> |

Diese Resultate gestatten die Forderung, dass die Lösung von 0,1 g Carbachol in 2 ml konzentrierter Schwefelsäure nach 30 Minuten langem Stehenlassen nicht stärker braun oder braungelb gefärbt sein darf, als Farb-Vergleichslösung B<sub>5</sub> oder BG<sub>5</sub>.

### Quantitative Bestimmungen

#### a) Feuchtigkeitsgehalt

Andere Pharmakopöen lassen folgende Feuchtigkeitsgehalte zu:

|                |     |
|----------------|-----|
| USP XV         | 2 % |
| Brit. Ph. 1953 | 1 % |



|                         |     |   |
|-------------------------|-----|---|
| Brit. Pharm. Codex 1954 | 1   | % |
| Ph. Int. I, Vol. I      | 0,5 | % |
| Ph. Dan. IX             | 1   | % |

Beim Trocknen von 0,2 g Carbachol ergab sich bei den geprüften Mustern nach ca. 3 - 4 Stunden Gewichtskonstanz. Die Resultate lauten:

| <u>Muster</u> | <u>während 3 Stunden<br/>getrocknet</u> |   |
|---------------|---|---|
| I             | 0,83                                    | % |
| II            | 0,49                                    | % |
| III           | 0,43                                    | % |
| IV            | 0,88                                    | % |

Unser Vorschlag lautet auf Zulassung von max. 1 % Feuchtigkeit.

b) Verbrennungsrückstand

Da keines der von uns geprüften Muster einen wägbaren Verbrennungsrückstand hinterliess, haben wir die Forderung entsprechend formuliert.

c) Gehaltsbestimmungen

In den Literaturangaben finden sich folgende Bestimmungsmethoden und Forderungen:

|   |  |
|---|--|
| USP XV  | Stickstoffbestimmung nach Kjeldahl,<br>N-Gehalt 15,0 - 15,5 %  |
| Brit. Ph. 1953 und<br>Brit. Pharm. Codex 1954 | Titration des Chlorid-Anteiles,<br>Gehalt bezogen auf Carbachol mind.<br>99,5 %                                      |
| Ph. Int. I, Vol. I                            | Titration des Chlorid-Anteiles,<br>Stickstoffbestimmung nach Kjeldahl,<br>Gehalt bezogen auf Carbachol mind.<br>97 % |
| Ph. Dan. IX                                   | Stickstoffbestimmung nach Kjeldahl,<br>Gehalt bezogen auf Carbachol.<br>99,5 - 100,5 %                               |

Eigene Bestimmungen und Resultate: 1. Titration mit 0,1 n-Perchlorsäure in Eisessig. Zur Bestimmung der Base wurden ca. 0,2 g getrocknetes Carbachol (genau gewogen) verwendet und die Titration visuell und potentiometrisch ausgeführt. Das Verfahren arbeitete zuverlässig und der Umschlag des Indikators war scharf. Die geprüften Muster ergaben folgende Resultate:

| <u>Muster</u> | <u>Titration mit Perchlorsäure in Eisessig</u> |         |                         |                 |
|---------------|--|---------|-------------------------|-----------------|
|               | <u>visuell</u>                                 |         | <u>potentiometrisch</u> |                 |
| I             | 99,44 %  | 93,94 % | 93,98 %                 | 99,07 % 99,85 % |
| II            | 98,34 %  | 98,51 % |                         | 93,44 %         |
| III           | 98,42 %  | 98,82 % |                         | 98,60 % 98,81 % |
| IV            | 98,0 %   | 98,19 % |                         | 98,07 % 93,27 % |

2. Stickstoffbestimmung nach Kjeldahl: Zur Stickstoffbestimmung wurden ca. 0,1 g getrocknetes Carbachol (genau gewogen) verwendet und nach dem Vorschlag für die Ph. Helv. VI verfahren. Die Bestimmung liess sich ohne Schwierigkeiten und mit hinreichender Genauigkeit durchführen.

| <u>Muster</u> | <u>Stickstoffbestimmung nach Kjeldahl</u> |          |
|---------------|---|----------|
| I             | 100,19 %                                  | 100,23 % |
| II            | 100,11 %                                  | 100,13 % |
| III           | 99,88 %                                   | 100,05 % |
| IV            | 99,88 %                                   | 99,91 %  |

3. Bestimmung des Chlorides nach Mohr und Volhard: Ca. 0,2 g getrocknetes Carbachol (genau gewogen) wurde nach den im allgemeinen Teil dieser Arbeit beschriebenen Methoden bestimmt.

| <u>Muster</u> | <u>Chlorid-Gehalt</u> |         |                |                 |
|---------------|-----------------------|---------|----------------|-----------------|
|               | <u>Mohr</u>           |         | <u>Volhard</u> |                 |
| I             | 98,29 %               |         |                |                 |
| II            | 98,53 %               | 98,62 % |                | 93,56 %         |
| III           | 98,59 %               | 98,02 % |                |                 |
| IV            | 98,25 %               | 98,54 % | 93,94 %        | 93,58 % 98,79 % |

Diese Tabelle zeigt, dass die Resultate der beiden Methoden gut übereinstimmen.

Da die Titration mit Perchlorsäure in Eisessig den therapeutisch wichtigen Anteil der Verbindung bestimmen lässt, wird diese Methode zur Wahl vorgeschlagen. Stickstoffbestimmung und Titration des Chlorid-Anteiles wurden zur Kontrolle durchgeführt.

#### Sterilisation von Lösungen

Bei dieser Angabe stützen wir uns auf die Vorschriften der Brit. Ph. 1958 und der Ph. Int. I.

#### Vorschläge zur Dosierung

Angaben über Gebrauchs- und Maximaldosen sind im Brit. Pharm. Codex 1954, in der Ph. Int. I, Ph. Dan. IX und Svenska F. XI aufgeführt.

|  | I   | II  | III   | IV  |
|--|---|---|---|---|
| <u>Sinnenprüfung</u>   |   |   |   |   |
| Farbe  | weiss<br>aminartig  | weiss<br>aminartig  | weiss<br>aminartig  | weiss<br>aminartig  |
| Geruch   | 193, 5 - 195, 5°  | 193 - 195°  | 193 - 196°  | 193, 5 - 196°   |
| Schmelzpunkt<br>zugeschmolzen, vorgewärmt                        | +<br>81 - 82, 5°<br>+   | +<br>80 - 82, 5°<br>+   | +<br>80 - 82, 5°<br>+   | +<br>79, 5 - 81°<br>+   |
| Identitätsprüfungen  |   |   |   |   |
| Abspaltung v. Trimethylamin<br>Smp. des Jod-Derivates<br>Chlorid |   |   |   |   |
| <u>Reinheitsprüfungen</u>  |   |   |   |   |
| 0, 35 g gelöst in 1, 5 ml H <sub>2</sub> O                       | farblos   | farblos   | farblos   | farblos   |
| Arsen  | -   | -   | -   | -   |
| Nickel   | -   | -   | -   | -   |
| Jodid  | 5, 6  | 5, 6  | 5, 65   | 5, 5  |
| pH der Stammlösung<br>konz. Schwefelsäure<br>färbende Stoffe     | 30 Min. Zimmer-<br>temp. = B <sub>6</sub><br>5 Min. Wasser-<br>bad = R <sub>4</sub> | 30 Min. Zimmer-<br>temp. farblos<br>5 Min. Wasser-<br>bad farblos | 30 Min. Zimmer-<br>temp. farblos<br>5 Min. Wasser-<br>bad farblos | 30 Min. Zimmer-<br>temp. = BG <sub>5</sub><br>5 Min. Wasser-<br>bad = BG <sub>5</sub> |
| <u>Quantitative Bestimmungen</u>                                 |   |   |   |   |
| <u>Feuchtigkeitsgehalt</u>                                       | 0, 83 %   | 0, 51 %   | 0, 43 %   | 0, 80 %   |
| Verbrennungsrückstand  | -   | -   | -   | -   |
| Gehalt   |   |   |   |   |
| Perchlorsäure-Titration  | 98, 62 %  | 98, 43 %  | 99, 45 %  | 98, 10 %  |
| visuell  | 99, 46 %  | 98, 44 %  | 98, 71 %  | 98, 17 %  |
| potentiometrisch   | 100, 21 %   | 100, 12 %   | 99, 97 %  | 99, 89 %  |
| Stickstoff nach Kjeldahl   |   |   |   |   |
| Chlorid-Gehalt<br>nach Mohr<br>nach Volhard                      | 98, 29  | 98, 58 %<br>98, 56 %  | 98, 31 %  | 98, 58 %<br>98, 69 %  |

## Carbacholum

Syn. Carbacholini chloridum

Carbachol

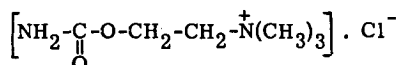
Chlorure de carbachol

Cloruro di carbacholo

Carbachol ist 2-Carbamoyl-oxyäthyl-trimethylammonium-chlorid mit einem Gehalt von mindestens 98,0 % und höchstens 100,5 %  $C_6H_{15}O_2N_2Cl$ .

$C_6H_{15}O_2N_2Cl$

Mol. Gew. 182,66



Prüfung: Weisses, kristallines Pulver von schwach aminartigem Geruch.

Der Schmelzpunkt des bei 103 - 105° getrockneten Carbachols, bestimmt im zugeschmolzenen Kapillarröhrchen, muss zwischen 193 und 197° liegen. Die Badflüssigkeit ist auf ca. 150° vorzuwärmen und dann erst die Substanzprobe einzuführen.

0,35 g Carbachol müssen sich in 1,5 ml frisch ausgekochtem und wieder erkaltem Wasser klar und farblos völlig lösen. Diese Lösung wird mit frisch ausgekochtem und wieder erkaltem Wasser auf 20 ml verdünnt und dient als Stammlösung (ca. 0,1 m = ca. 1,7-proz.) für die nachfolgenden Prüfungen.

Der pH-Wert der Stammlösung muss zwischen 5,4 und 6,0 liegen.

Wird 1 ml Stammlösung mit 1 ml verdünnter Natronlauge zum Sieden erhitzt, so tritt nach einigem Stehen der Geruch nach Trimethylamin auf.

1 ml Stammlösung wird mit 3 ml 0,1 n-Jodlösung versetzt; der wenn nötig nach Reiben der Glaswand mit einem Glasstab entstandene Niederschlag wird abgenutscht, mit 5 ml Wasser gewaschen und während 24 Stunden über konzentrierter Schwefelsäure getrocknet. Sein Schmelzpunkt muss zwischen 79 und 83° liegen.

Die Stammlösung gibt die Identitätsreaktion auf Chlorid.

In 1 ml mit 1 ml verdünnter Salpetersäure angesäuertes Stammlösung darf Jodid (Ferrichlorid-Reaktion) nicht nachweisbar sein.

1 dg Carbachol, gelöst in 2 ml konzentrierter Schwefelsäure, darf nach 30 Minuten langem Stehenlassen nicht stärker braun oder braungelb gefärbt sein als Farbvergleichslösung  $B_5$  oder  $BG_5$ .

Der Feuchtigkeitsgehalt von Carbachol, bestimmt mit 0,2 g darf höchstens 1 % betragen.

Der Verbrennungsrückstand von 0,4 g Carbachol darf nicht wägbare sein. Er wird mit 3 ml Wasser und 4 Tropfen verdünnter Essigsäure versetzt. In dieser Lösung dürfen Schwermetalle nicht nachweisbar sein.

0,2 g getrocknetes Carbachol (genau gewogen) werden in 10 ml wasserfreiem Eisessig gelöst. Nach Zusatz von 5 ml Essigsäureanhydrid und 5 ml Quecksilberazetat wird unter Verwendung von 2 Tropfen Kristallviolett als Indikator mit 0,1 n-Perchlorsäure in Eisessig bis zum ersten vorübergehenden Farbumschlag nach grünstichig Blau titriert.

1 ml 0,1 n-Perchlorsäure = 0,01827 g  $C_6H_{15}O_2N_2Cl$ .

Der Verbrauch an 0,1 n-Perchlorsäure in Eisessig muss einem Gehalt von 98,0 - 100,5 %  $C_6H_{15}O_2N_2Cl$  entsprechen.

(0,2000 g müssen also mindestens 10,98 ml und dürfen höchstens 11,26 ml 0,1 n-Perchlorsäure verbrauchen.)

**Aufbewahrung:** Vor Licht geschützt, in gut verschlossenem Glase.

### Separandum

#### Gebrauchsdosen (Vorschlag):

|                             |          |
|-----------------------------|----------|
| Dosis usitata simplex       | 0,001 g  |
| Dosis usitata simplex s. c. | 0,0002 g |
| Dosis usitata pro die       | 0,002 g  |
| Dosis usitata pro die s. c. | 0,0004 g |

#### Maximaldosen (Vorschlag):

|                            |          |
|----------------------------|----------|
| Dosis maxima simplex       | 0,004 g  |
| Dosis maxima simplex s. c. | 0,0004 g |
| Dosis maxima pro die       | 0,012 g  |
| Dosis maxima pro die s. c. | 0,0004 g |

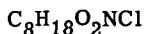
**Sterilisation von Lösungen:** Nach g (allgemeine Bestimmungen, S. 129 des 2. Supplementes).

**Löslichkeit:** 1 T. löst sich in 1 T. Wasser, löslich in Weingeist, unlöslich in Aether, Chloroform und Aceton.

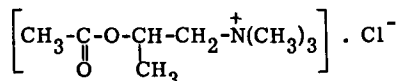
**Markenpräparate:** Cholinergol (E.M.), Doryl (E.M.).

### 3.8 Methacholinium chloratum

Methacholinchlorid ist 2-Acetoxypropyl-trimethylammonium-chlorid.



Mol. Gew. 195,70



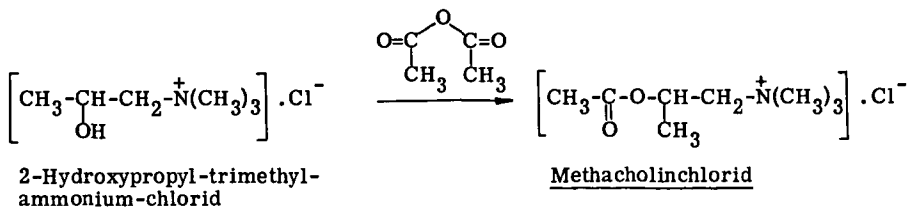
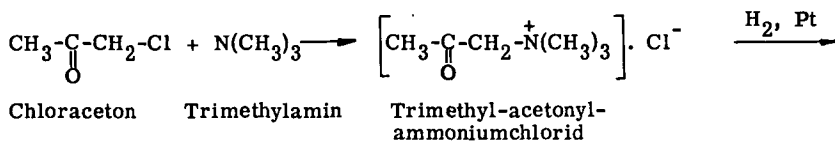
Methacholine chloride (USP XV, Brit. Ph. 1953, Brit. Pharm. Codex 1954)

Markenpräparat

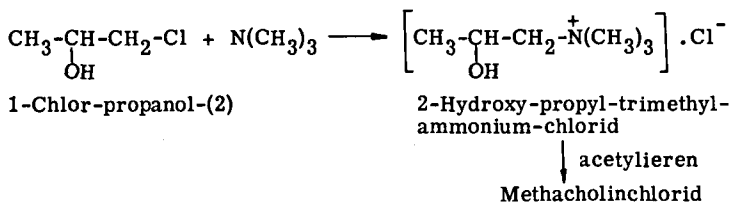
Mecholyl <sup>®</sup> (Merck).

Darstellung

Nach U.S. Pat. 2040 146 (1932) und KIRK-OTHMER <sup>47)</sup> wird Methacholinchlorid auf folgende Art hergestellt:



Als weitere Synthese geben LEBEAU und JANOT <sup>48)</sup> an:



48) P. LEBEAU und M. -M. JANOT, "Traité de Pharmacie Chimique" III, 321, Edition Masson, Paris 1955 - 56.

## Mögliche Verunreinigungen

Schwermetalle, Katalysatoren, Essigsäure, Trimethylamin.

### Sinnenprüfung

Alle in den Literaturangaben gefundenen Vorschriften fordern für Methacholinchlorid Geruchlosigkeit. Da aber für Carbachol teilweise (Ph. Int. I und Brit. Pharm. Codex 1954) ein schwach aminartiger Geruch zugelassen wird und alle geprüften Muster von Methacholinchlorid einen solchen aufwiesen, glauben wir, dass dieselbe Formulierung wie sie bei Carbachol vorgeschlagen wurde, am Platze ist. Die von uns untersuchten Muster waren teilweise etwas zusammengebacken. Unsere Forderungen lauten demnach:

Methacholinchlorid ist ein weisses, kristallines, hygroskopisches Pulver von schwach aminartigem Geruch.

### Schmelzpunkt

Die in den Literaturangaben aufgeführten korrigierten Schmelzpunkte betragen: USP XV, Brit. Ph. 1953, Brit. Pharm. Codex 1954 und Merck Index 6<sup>th</sup> ed. (1952) alle 170 - 173°.

Da die Schmelzpunkte der einzelnen Muster grosse Differenzen zeigten (ebenso wie die Resultate von Gehaltsbestimmungen und Feuchtigkeitsgehalt), wurden auch hier verschiedene Bestimmungsarten vorgenommen: in offenem und zugeschmolzenem Kapillarröhrchen, je in damit aufgeheizter und in auf ca. 120° vorgewärmter Badflüssigkeit. Die Muster wurden zu feinem Pulver zerrieben und bei 103 - 105° getrocknet.

| <u>Muster</u>                | <u>I</u>     | <u>II</u>    | <u>III</u>   | <u>IV</u>    |
|------------------------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| offen,<br>aufgeheizt         | 164 - 167°   | 147,5 - 150° | 147,5 - 149° | 165 - 166,5° |
| zugeschmolzen,<br>aufgeheizt | 165 - 167°   |              | 146,5 - 151° |              |
| offen,<br>vorgewärmt         | 165 - 167,5° |              | 147 - 151,5° |              |
| zugeschmolzen,<br>vorgewärmt | 164,5 - 167° |              | 146,5 - 151° |              |

Da sich die Differenzen bei allen Bestimmungsarten zeigten, wird der Schmelzpunkt der Muster I und IV, welche den richtigen Gehalt an Methacholinchlorid und den geringsten Feuchtigkeitsgehalt aufweisen, als massgebend betrachtet. Er liegt, in offenem Kapillarröhrchen, unter Aufheizen bestimmt, zwischen 164 und 167°, was einem korrigierten Intervall von 167,3 - 170,4° entspricht.

### Chemische Identitätsprüfungen

Stammlösung: Die meisten Identitäts- und Reinheitsprüfungen werden in der ca. 0,1 m = ca. 2-proz. wässrigen Stammlösung vorgenommen.

Reaktion der Stammlösung: Ueber pH-Werte wässriger Lösungen findet sich in der USP XV, Brit. Ph. 1953 und Brit. Pharm. Codex 1954 nur die Angabe, dass die Lösungen gegen Lackmus neutral reagieren sollen.

Unsere Untersuchungen ergaben die folgenden Resultate:

| <u>Muster</u> | <u>Metrohm-Gerät</u> | <u>Farbtabelle, Suppl. III, Ph. Helv. V</u><br><u>Methylrot und Bromphenolblau</u> |     |
|---------------|----------------------|--|-----|
| I             | 5,15                 | 5,1  |     |
| II            | 4,1                  |  | 4,2 |
| III           | 4,1                  |  | 4,0 |
| IV            | 5,05                 | 5,2  |     |

Auch hier zeigen sich deutliche Differenzen, welche auf das Vorhandensein von freier Essigsäure hinweisen. So ergaben denn auch die beiden Muster II und III mit niedrigem pH-Wert bei der Titration der durch Verseifen mit Natronlauge abgespaltenen Acetylgruppe mit getrockneter Substanz vorgenommen, zu tiefe Werte. Es ist anzunehmen, dass die in der schon vorher zersetzten Substanz vorhandene Essigsäure durch die Trocknung bei 103 - 105<sup>0</sup> zur Verflüchtigung gebracht wird.

Wir halten die Forderung nach einem pH-Wert zwischen 4,8 und 5,6 als gerechtfertigt.

Nachweis der Trimethylammoniumgruppe: Durch Erhitzen der Stammlösung mit verdünnter Natronlauge wird Trimethylamin abgespalten, welches an seinem intensiven, fischähnlichen Geruch leicht erkannt werden kann.

Nachweis der Acetylgruppe: Durch Erwärmen der Stammlösung mit konzentrierter Schwefelsäure und Weingeist entsteht Aethylacetat, welches ebenfalls am Geruch erkennbar ist.

Nachweis als Derivat: 1. Die Herstellung eines Derivates mit Pikrinsäure wird nach den Angaben der Ph. Dan. IX vorgeschlagen:

0,1 g Methacholinchlorid und 0,1 g feste Pikrinsäure werden durch Erwärmen in 5 ml Weingeist gelöst. Der wenn nötig nach Reiben der Glaswand mit einem Glasstab nach dem Abkühlen entstandene Niederschlag wird abgenutscht und mit 5 ml Weingeist gewaschen. Die Kristalle müssen nach dem Trocknen bei 103 - 105<sup>0</sup> einen Schmelzpunkt zwischen 125 und 128<sup>0</sup> aufweisen.

Der in der Ph. Dan. IX, Add. 1954 für das Pikrat geforderte korrigierte Schmelzpunkt beträgt 129 - 131<sup>0</sup>. BAGGESGAARD und Mitarbeiter<sup>49)</sup> fordern einen

49) H. BAGGESGAARD, RASMUSSEN, G. ESPERSEN, J. BERGER, Dansk. T. Farm. Spl. II, 9 (1956).



Schmelzpunkt zwischen 129,5 und 131°. Unsere Muster wiesen folgende nichtkorrigierte Schmelzpunkte auf:

| <u>Muster</u> | <u>Schmelzpunkt des Pikrates</u> |
|---------------|----------------------------------|
| I             | 125,5 - 128°                     |
| II            | 125,5 - 127°                     |
| III           | 122 - 125°                       |
| IV            | 126,5 - 127,5°                   |

Wir halten eine Forderung von 125 - 128° für das Pikrat als gerechtfertigt. Dieses Intervall entspricht einem korrigierten Wert von 126,6 - 129,7°.

2. Wie bei allen in dieser Arbeit untersuchten Substanzen wurden 2 ml Stammlösung mit 1 ml Ammonreinekat versetzt. Es entstand aber nur ein geringer Niederschlag. Also eignet sich dieses Fällungsmittel, wenigstens für die vorliegende Konzentration, nicht zur Herstellung eines Derivates von Methacholinchlorid.

3. Weiter wurden 0,5 ml Stammlösung mit 4,5 ml Wasser verdünnt, nach Erwärmen auf ca. 70° mit 0,7 ml Tetraphenylbor-Natrium versetzt, der Niederschlag nach dem Abfiltrieren in 1 ml Aceton auf dem Wasserbad gelöst und durch tropfenweises Zusetzen von 5 ml Wasser wieder ausgefällt. Nach Trocknung bei 103 bis 105° zeigte das Derivat einen Schmelzpunkt zwischen 179 und 181°.

Da das Pikrat mit den Reagenzien der Ph. Helv. V hergestellt werden kann und zudem einen leicht erkennbaren Schmelzpunkt aufweist, schlagen wir die Herstellung dieses Derivates zum Identitätsnachweis vor.

Nachweis des Säureanteiles: Die Stammlösung gibt die Identitätsreaktion auf Chlorid.

#### Chemische Reinheitsprüfungen

**Löslichkeit, Prüfung auf unlösliche und färbende Verunreinigungen:** Bei der Herstellung der Stammlösung wird auf wasserunlösliche und färbende Verunreinigungen geprüft. 0,4 g Methacholinchlorid der massgebenden Muster lösten sich in 0,5 ml Wasser völlig. Zum Vergleich mit den Farb-Vergleichslösungen wird auf 2 ml verdünnt. Hier kann ebenfalls Klarheit und Farblosigkeit gefordert werden.

**Abwesenheit von Schwermetallen:** Im Verbrennungsrückstand wird auf Schwermetalle geprüft. Alle von uns untersuchten Muster ergaben bei dieser Prüfung nach den Vorschriften der Ph. Helv. V ein negatives Resultat.

Abwesenheit von Bromid: Um eine Verwechslung mit Methacholinbromid, welches nur oral verwendet werden darf, auszuschliessen, wird das Chlorid mit Silbernitrat gefällt und der Niederschlag in einer bestimmten Menge verdünntem Ammoniak, der zur Lösung von Silberbromid nicht ausreichen würde, gelöst. Es muss sich der ganze Niederschlag lösen.

Prüfung auf konzentrierte Schwefelsäure färbende Verunreinigungen: Die Prüfung unserer Muster ergab die folgenden Resultate:

| <u>Muster</u>                  | <u>I</u>       | <u>II</u>       | <u>III</u> |
|--------------------------------|----------------|-----------------|------------|
| sofort                         | farblos        | GG <sub>3</sub> | farblos    |
| 5 Minuten<br>Zimmertemperatur  | farblos        | GG <sub>3</sub> | farblos    |
| 30 Minuten<br>Zimmertemperatur | farblos        | GG <sub>2</sub> | farblos    |
| 5 Minuten<br>Wasserbad         | farblos        | GG <sub>1</sub> | farblos    |
| 30 Minuten<br>Wasserbad        | B <sub>6</sub> | GG <sub>1</sub> | farblos    |

Wir schlagen auf Grund dieser Resultate (Muster II ist wieder auszuschliessen, Muster IV konnte wegen Mangels an Substanz nicht geprüft werden) vor, dass die Lösung von 1 dg Methacholinchlorid in 2 ml konzentrierter Schwefelsäure farblos sein muss und auch nach 5 Minuten langem Erwärmen im siedenden Wasserbad farblos bleiben muss.

### Quantitative Bestimmungen

#### a) Feuchtigkeitsgehalt

In den Literaturangaben finden sich folgende höchstzulässige Gehalte an Feuchtigkeit:

|   |                               |
|---|-------------------------------|
| USP XV  | 4 Stunden bei 105° max. 1,5 % |
| Brit. Ph. 1953 und<br>Brit. Pharm. Codex 1954 | max. 1,5 %                    |

Unsere Muster zeigten folgende Resultate:

| <u>Muster</u>                    | <u>I</u> | <u>II</u> | <u>III</u> | <u>IV</u> |
|----------------------------------|----------|-----------|------------|-----------|
| bei 103 - 105°                   | 0,39%    | 2,25%     | 1,78%      | 0,75%     |
| sofort nach<br>Erhalt            | 0,69%    | 2,25%     | 1,79%      | 0,71%     |
|                                  | 0,49%    |           | 1,75%      | 0,77%     |
|                                  | 0,35%    |           | 1,73%      |           |
| Karl Fischer<br>nach 2 Monaten   | 0,4 %    |           | 2,60%      | 2,68%     |
| bei 103 - 105°<br>nach 3 Monaten |          |           | 3,21%      | 3,51%     |

Wir halten nach diesen Resultaten (anhand der massgebenden Muster I und IV) einen Feuchtigkeitsgehalt, bestimmt durch Trocknen bei 103 - 105°, von max. 1,5 % als zulässig.

b) Verbrennungsrückstand

Da keines der geprüften Muster einen wägbaren Verbrennungsrückstand hinterliess, wird die Forderung entsprechend formuliert.

c) Gehaltsbestimmungen

Es finden sich in der Literatur folgende Gehaltsbestimmungsmethoden und Forderungen:

USP XV, Brit. Ph. 1953 und Brit. Pharm. Codex 1954 lassen 0,5 g getrocknetes Methacholinchlorid in 15 ml Wasser lösen. Nach Zugabe von 50 ml 0,1 n-Natronlauge wird während 45 Minuten auf dem Wasserbad erwärmt. Dann wird abgekühlt und mit 0,1 n-Schwefelsäure auf Phenolphthalein titriert. Es wird für die so bestimmte Acetylgruppe ein Gehalt von 21,6 - 22,3 % gefordert.

Weiter wird der Chlorid-Gehalt durch Titration nach Volhard bestimmt. Die Gehaltsforderung lautet auf 17,8 - 18,4 % Cl.

Ph. Dan. IX, Add. 1954 lässt das Methacholinbromid durch Lösen von 0,4 g in 10 ml wasserfreiem Eisessig und nach Zugabe von 0,5 g Quecksilberazetat in 10 ml wasserfreiem Eisessig und 20 ml Dioxan mit 0,1 n-Perchlorsäure unter Verwendung von Kristallviolett als Indikator titrieren. Sie fordert einen Mindestgehalt von 99,5 %.

Dieselbe Bestimmungsmethode führen PFIFER, WOLLISH und SCHMALL<sup>39)</sup> auf, welche 3 Milliäquivalente Substanz in 80 ml wasserfreiem Eisessig lösen lassen.

Wir haben folgende Methoden untersucht:

1. Titration mit Perchlorsäure in Eisessig: Ca. 0,2 g getrocknetes Methacholinchlorid (genau gewogen) werden in 20 ml wasserfreiem Eisessig gelöst. Nach Zusatz von 5 ml Essigsäureanhydrid und 5 ml Quecksilberazetat wird unter Verwendung von 2 Tropfen Kristallviolett als Indikator mit 0,1 n-Perchlorsäure in Eisessig bis zum ersten vorübergehenden Farbumschlag nach grünstichig Blau titriert.

Titration mit 0,1 n-Perchlorsäure in Eisessig

| <u>Muster</u>           | <u>I</u>             | <u>II</u>                       | <u>III</u>                       | <u>IV</u>                     |
|-------------------------|----------------------|---------------------------------|----------------------------------|-------------------------------|
| <u>visuell</u>          | 100,04 %<br>100,22 % | 99,97 %<br>100,19 %<br>100,73 % | 104,41 %<br>105,66 %<br>105,84 % | 98,28 %<br>98,33 %            |
| <u>potentiometrisch</u> | 100,22 %<br>100,23 % | 99,93 %                         | 105,99 %<br>106,03 %             | 98,34 %<br>97,97 %<br>98,43 % |

2. Verseifung durch Natronlauge und Titration der abgespaltenen Acetylgruppe: Ca. 0,2 g getrocknetes Methacholinchlorid (genau gewogen) werden in einem 200 ml fassenden Erlenmeyerkolben mit Glasstopfen in 20 ml frisch ausgekochtem und wieder erkaltetem Wasser gelöst und nach Zugabe von 20 ml 0,1 n-

Natronlauge während 30 Minuten verschlossen stehen gelassen. Hierauf wird mit 0,1 n-Salzsäure unter Verwendung von Phenolphthalein als Indikator bis zum Verschwinden der Rotfärbung titriert.

| <u>Bestimmung der Acetylgruppe</u> |          |           |            |           |
|------------------------------------|----------|-----------|------------|-----------|
| <u>Muster</u>                      | <u>I</u> | <u>II</u> | <u>III</u> | <u>IV</u> |
| a) getrocknete Substanz            |          |           |            |           |
| <u>Dauer der Verseifung</u>        |          |           |            |           |
| 1/2 Std. Zimmertemperatur          | 100,88 % | 96,12 %   | 94,16 %    | 99,06 %   |
|                                    | 101,14 % | 96,66 %   | 94,51 %    | 99,78 %   |
|                                    | 101,72 % | 96,85 %   | 94,94 %    | 100,24 %  |
| 1 Std. Zimmertemperatur            | 101,42 % |           | 94,26 %    |           |
| 1/2 Std. Wasserbad                 |          |           | 95,67 %    |           |
| b) nicht getrocknete Substanz      |          |           |            |           |
| 1/2 Std. Zimmertemperatur          | 99,70 %  | 97,09 %   |            |           |
|                                    |          | 97,52 %   |            |           |

3. Die Stickstoffbestimmung nach Kjeldahl wurde mit 0,15 - 0,2 g getrockneter Substanz vorgenommen und ergab folgende Resultate:

| <u>Stickstoffbestimmung nach Kjeldahl</u> |          |           |            |           |
|---|----------|-----------|------------|-----------|
| <u>Muster</u>                             | <u>I</u> | <u>II</u> | <u>III</u> | <u>IV</u> |
|   | 100,43 % | 99,61 %   | 95,37 %    | 99,36 %   |
|   | 100,85 % | 99,85 %   | 95,74 %    | 100,33 %  |
|   |          |           | 96,16 %    |           |

4. Die Bestimmung des Chlorid-Gehaltes wurde nach der Methode von Mohr mit 0,2 g, nach derjenigen von Volhard mit 0,3 g Substanz vorgenommen. Die Resultate lauten:

| <u>Chlorid-Gehalt</u> |          |           |            |           |
|-----------------------|----------|-----------|------------|-----------|
| <u>Muster</u>         | <u>I</u> | <u>II</u> | <u>III</u> | <u>IV</u> |
| nach Mohr             | 99,0 %   | 99,14 %   | 103,51 %   | 99,03 %   |
|                       | 99,19 %  | 99,26 %   | 103,68 %   | 99,26 %   |
| nach Volhard          | 98,29 %  |           | 103,06 %   |           |
|                       | 98,58 %  |           | 103,08 %   |           |
|                       |          |           | 103,36 %   |           |

Die Titration mit Perchlorsäure in Eisessig ergab uns die zuverlässigsten Resultate. Sie wird deshalb als Gehaltsbestimmung vorgeschlagen.

#### Vorschlag für Gebrauchsdosen

Wir übernehmen unsere Angaben aus USP XV, Brit. Pharm. Codex 1954 und Ph. Dan. IX.

Methacholinium chloratum

|  | I  | II   | III  | IV                  |
|--|--|--|--|---------------------|
| <u>Sinnenprüfung</u>                       |  |  |  |                     |
| <u>Farbe</u>                               | weiss  | weiss  | weiss  | weiss               |
| <u>Geruch</u>                              | aminartig  | aminartig  | aminartig  | aminartig           |
| <u>Schmelzpunkt</u>                        | 164 - 167°   | 147,5 - 150°   | 147,5 - 149°   | 165 - 166,5°        |
| <u>Identitätsprüfungen</u>                 |  |  |  |                     |
| <u>Schmelzpunkt des Pikrates Chlorid</u>   | 125,5 - 128°<br>+  | 125,5 - 127°<br>+  | 122 - 125°<br>+  | 126,5 - 127,5°<br>+ |
| <u>Reinheitsprüfungen</u>                  |  |  |  |                     |
| <u>0,4 g gelöst in 2 ml H<sub>2</sub>O</u> | f farblos  | = BG <sub>6</sub>  | farblos  | farblos             |
| <u>Arsen</u>                               | -  | -  | -  | -                   |
| <u>Nickel</u>                              | -  | -  | -  | -                   |
| <u>Schwermetalle</u>                       | -  | -  | -  | -                   |
| <u>Jodid</u>                               | -  | -  | -  | -                   |
| <u>pH der Stammlösung</u>                  | 5,15   | 4,1  | 4,1  | 5,05                |
| <u>konz. Schwefelsäure färbende Stoffe</u> | 30 Min. Zimmer-temp. farblos<br>5 Min. Wasserbad farblos | 30 Min. Zimmer-temp. = GG <sub>2</sub><br>5 Min. Wasserbad = GG <sub>1</sub> | 30 Min. Zimmer-temp. farblos<br>5 Min. Wasserbad farblos |                     |
| <u>Quantitative Bestimmungen</u>           |  |  |  |                     |
| <u>Feuchtigkeitsgehalt</u>                 | 0,48 %   | 2,25 %   | 1,76 %   | 0,74 %              |
| <u>Verbrennungsrückstand</u>               | -  | -  | -  | -                   |
| <u>Gehalt</u>                              |  |  |  |                     |
| <u>Perchlorsäure-Titration</u>             |  |  |  |                     |
| <u>visuell</u>                             | 100,13 %   | 100,29 %   | 105,30 %   | 98,31 %             |
| <u>potentiometrisch</u>                    | 100,23 %   | 99,93 %  | 106,01 %   | 98,25 %             |
| <u>Azetylgruppe</u>                        | 101,25 %   | 96,54 %  | 94,53 %  | 99,69 %             |
| <u>Stickstoff nach Kjeldahl</u>            | 100,64 %   | 99,73 %  | 95,76 %  | 99,85 %             |
| <u>Chlorid-Gehalt nach Mohr</u>            | 99,10 %  | 99,20 %  | 103,60 %   | 99,15 %             |
| <u>nach Volhard</u>                        | 98,44 %  |  | 103,16 %   |                     |

### Methacholinium chloratum

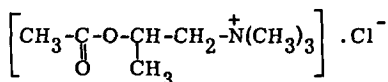
Syn. Methacholinii chloridum (D. C. I.)

Methacholinchlorid                      Chlorure de méthacholine                      Cloruro di metacolina

Methacholinchlorid ist 2-Acetoxypropyl-trimethylammonium-chlorid mit einem Gehalt von mindestens 98,0 % und höchstens 100,5 %  $C_8H_{18}O_2NCl$ .

$C_8H_{18}O_2NCl$

Mol. Gew. 195,70



Prüfung: Weisses, kristallines, hygroscopisches Pulver von schwach aminartigem Geruch.

Der Schmelzpunkt des bei 103 - 105° getrockneten Methacholinchlorides muss zwischen 164 und 167° liegen.

0,5 g Methacholinchlorid müssen sich in 0,5 ml frisch ausgekochtem und wieder erkaltetem Wasser völlig lösen. Diese Lösung wird mit frisch ausgekochtem und wieder erkaltetem Wasser auf 2 ml ergänzt und muss dabei klar und farblos sein. Dann wird mit frisch ausgekochtem und wieder erkaltetem Wasser auf 20 ml ergänzt. Diese Lösung dient als Stammlösung (ca. 0,1 m = ca. 2-proz.) für die nachfolgenden Prüfungen.

Der pH-Wert der Stammlösung muss zwischen 4,8 und 5,6 liegen.

Wird 1 ml Stammlösung mit 1 ml verdünnter Natronlauge zum Sieden erhitzt, so tritt nach einigem Stehen der Geruch nach Trimethylamin auf.

Wird 1 ml Stammlösung mit 0,5 ml Weingeist und 1 ml konzentrierter Schwefelsäure vorsichtig erwärmt, entwickelt sich der Geruch von Aethylacetat.

0,1 g Methacholinchlorid und 0,1 g feste Pikrinsäure werden durch Erwärmen in 5 ml Weingeist gelöst. Der nach dem Abkühlen wenn nötig durch Reiben der Glaswand mit einem Glasstab entstandene Niederschlag wird abgenutscht und mit 5 ml Weingeist gewaschen. Die Kristalle müssen nach dem Trocknen bei 103 - 105° einen Schmelzpunkt zwischen 125 und 128° aufweisen.

Die Stammlösung gibt die Identitätsreaktion auf Chlorid.

1 ml Stammlösung wird mit 1 ml verdünnter Salpetersäure und 1 ml Silbernitrat versetzt. Es muss eine grauweisse, nicht gelbliche Fällung auftreten, welche in 4 ml verdünntem Ammoniak völlig löslich ist (Bromid).

Die Lösung von 1 dg Methacholinchlorid in 2 ml konzentrierter Schwefelsäure muss farblos sein und auch nach 5 Minuten langem Erwärmen im siedenden Wasserbad farblos bleiben.

Der Feuchtigkeitsgehalt, bestimmt mit 3 dg Methacholinchlorid, darf nicht mehr als 1,5 % betragen.

Der Verbrennungsrückstand von 4 dg Methacholinchlorid soll unwägbar sein. Er wird mit 3 ml Wasser und 4 Tropfen verdünnter Essigsäure versetzt. In dieser Lösung dürfen Schwermetalle nicht nachweisbar sein.

Ca. 0,2 g getrocknetes Methacholinchlorid (genau gewogen) werden in 20 ml wasserfreiem Eisessig gelöst. Nach Zusatz von 5 ml Essigsäureanhydrid und 5 ml

Quecksilberazetat wird unter Verwendung von 2 Tropfen Kristallviolett als Indikator mit 0,1 n-Perchlorsäure in Eisessig bis zum ersten vorübergehenden Farbumschlag nach grünstichig Blau titriert.

1 ml 0,1 n-Perchlorsäure = 0,01957 g  $C_8H_{18}O_2NCl$ .

Der Verbrauch an 0,1 n-Perchlorsäure in Eisessig muss einem Gehalt von 98,0 - 100,5 %  $C_8H_{18}O_2NCl$  entsprechen.

(0,2000 g müssen also mindestens 10,02 ml und dürfen höchstens 10,27 ml 0,1 n-Perchlorsäure verbrauchen.)

Aufbewahrung: Vor Licht geschützt, in gut verschlossenem Glase.

### Separandum

Gebrauchsdosen (Vorschlag):

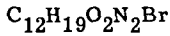
|                             |        |
|-----------------------------|--------|
| Dosis usitata simplex       | 0,1 g  |
| Dosis usitata simplex s. c. | 0,01 g |

Löslichkeit: 1 T. löst sich in 0,5 T. Wasser. Leicht löslich in Weingeist und Chloroform.

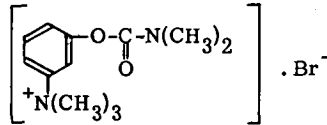
Phantasienamen: Mecholyl (E. M.).

### 3.9 Neostigminum bromatum

Neostigminbromid ist 3-Dimethyl-carbamoxyphenyl-trimethyl-ammonium-bromid.



Mol. Gew. 303,22



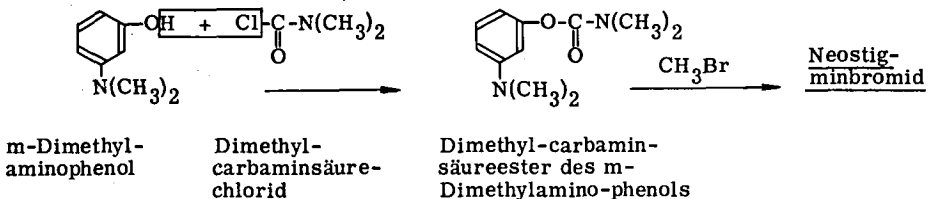
Neostigmine bromide (USP XV, Brit. Ph. 1958, Brit. Pharm. Codex 1954)  
 Neostigmini bromidum (Ph. Int. I, Vol. I)  
 Synstigmini bromidum (Ph. Dan. IX, Add. 1954)  
 Neostigminum bromatum (Vorschläge zum Nachtrag des DAB 6)

Markenpräparat

Prostigmin <sup>®</sup> (Roche).

Darstellung

Neostigminbromid wird nach Schwz. Pat. 208 883 (1938, Hoffmann-La Roche) und nach Brit. Pharm. Codex wie folgt hergestellt:

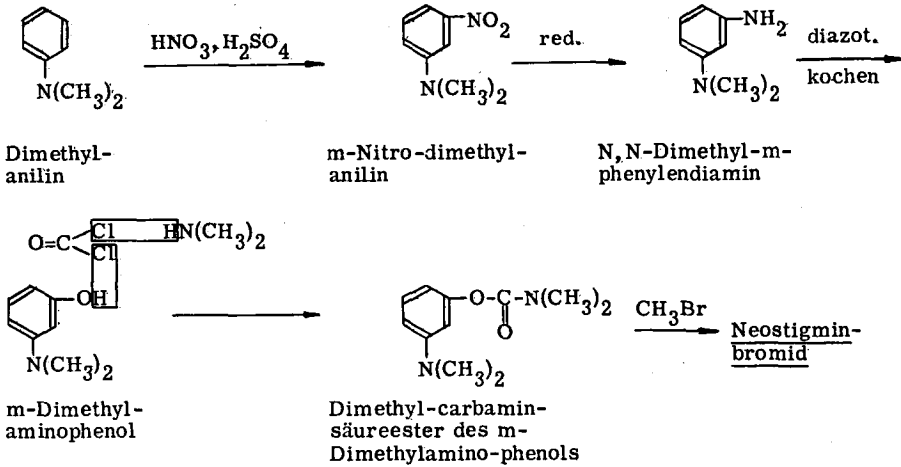


Als Variante der ersten Stufe gibt das Schwz. Pat. 152 723 (1932, Hoffmann-La Roche) die Umsetzung von Chlorameisensäureester des m-Dimethylaminophenols mit Dimethylamin zum Dimethyl-carbaminsäureester des m-Dimethylamino-phenols an.

BOBRANSKI und EKER <sup>50)</sup> führen folgenden Syntheseweg an:

50) B.R. BOBRANSKI und I.M. EKER, J. Chim. appl. 14, 524 (1941), durch: Chem. Zbl. II, 1781 (1942).





### Mögliche Verunreinigungen

Arsen, Schwermetalle, Sulfat, Dimethylaminophenol, Hydroxy-phenyl-trimethylammonium-bromid.

### Sinnenprüfung

Die von uns geprüften Muster waren weisse, etwas voluminöse Pulver. Eines roch schwach aminartig, ein anderes etwas aromatisch. Da aber sämtliche Monographien, welche Neostigminbromid aufführen, Geruchlosigkeit fordern und diese von unzersetzter Substanz erwartet werden kann, wird die Vorschrift von uns entsprechend formuliert.

### Schmelzpunkt

Der Schmelzpunkt der 24 Stunden über konzentrierter Schwefelsäure getrockneten Substanz lag zwischen 167,5 und 176,5<sup>o</sup>. In zugeschmolzenen Kapillarröhrchen und auf ca. 150<sup>o</sup> vorgewärmter Badflüssigkeit schwankte die Schmelztemperatur noch zwischen 170,5 und 176,5<sup>o</sup>. Auch die Forderungen in Literaturangaben sind sehr unterschiedlich:

|                                   |                        |
|-----------------------------------|------------------------|
| USP XV                            | 167 <sup>o</sup>       |
| Brit. Ph. 1953                    | 167 <sup>o</sup>       |
| Brit. Pharm. Codex 1954           | 167 <sup>o</sup>       |
| Ph. Int. I, Vol. I                | 167 <sup>o</sup>       |
| Ph. Dan. IX, Add. 1954            | 170 - 180 <sup>o</sup> |
| Vorschläge zum Nachtrag des DAB 6 | 170 - 175 <sup>o</sup> |
| Analysmetoder <sup>51)</sup>      | 166 - 168 <sup>o</sup> |

51) Analysmetoder, XVI, 77 (1946).

Wir schlagen deshalb vor, nur den Schmelzpunkt des Pikrates bestimmen zu lassen.

### Chemische Identitätsprüfungen

Stammlösung: Die meisten Identitäts- und Reinheitsprüfungen werden in der ca. 0,1 m = ca. 3-proz. Stammlösung vorgenommen.

Reaktion der Stammlösung: Andere Pharmakopöen stellen folgende Forderungen auf:

|                         |                                   |
|-------------------------|-----------------------------------|
| USP XV                  | wässrige Lösung neutral (Lackmus) |
| Brit. Ph. 1953 und      |                                   |
| Brit. Pharm. Codex 1954 | 10-proz. Lösung neutral           |
| Ph. Dan. IX, Add. 1954  | neutral                           |
| Vorschläge zum Nachtrag |                                   |
| des DAB 6               | neutral                           |

Unsere Bestimmungen ergaben folgende Resultate:

| <u>Muster</u> | <u>Metrohm-Gerät</u> | <u>Farbtabelle</u>                |                       |
|---------------|----------------------|-----------------------------------|-----------------------|
|               |                      | <u>Suppl. III der Ph. Helv. V</u> | <u>Bromphenolblau</u> |
|               |                      | <u>Methylrot</u>                  |                       |
| I             | 4,6                  | 4,6                               |                       |
| II            | 4,2                  |                                   | 4,2                   |

Wir schlagen vor, für die Stammlösung einen pH-Wert zwischen 4,0 und 5,0 zu fordern.

Nachweis als Derivat: 1. Die in unserem Vorschlag zum Pharmakopöe-artikel beschriebene Fällung mit Pikrinsäure findet sich auch in verschiedenen Literaturangaben. Die dort aufgeführten Schmelzpunktsforderungen lauten:

|  |                        |
|--|------------------------|
| Ph. Dan. IX, Add. 1954                                     | 188 - 190 <sup>0</sup> |
| BAGGESGAARD, RASMUSSEN, ESPERSEN und BERGER <sup>49)</sup> | 187 - 188 <sup>0</sup> |
| POETHKE und WIGERT <sup>52)</sup>                          | 184 - 187 <sup>0</sup> |

Die von uns geprüften Muster ergaben folgende nichtkorrigierte Schmelzpunkte:

| <u>Muster</u> | <u>Schmelzpunkt</u>        |
|---------------|----------------------------|
| I             | 182 - 183 <sup>0</sup>     |
| II            | 182,5 - 184,5 <sup>0</sup> |

Wir schlagen deshalb für das Pikrat ein Schmelzpunktsintervall von 182 - 185<sup>0</sup> vor, was einem korrigierten Wert von 186,2 - 189,3<sup>0</sup> entspricht.

52) W. POETHKE und R. WIGERT, Pharm. Zhalle 97, 106 (1958).

2. 2ml Stammlösung wurden mit 1 ml Ammonreineckat versetzt. Der entstandene hellrote Niederschlag wurde abfiltriert und aus einer Mischung von 0,5 ml Aceton und 2 ml Wasser unter Erwärmen auf dem Wasserbad umkristallisiert. Nach dem Trocknen bei 103 - 105<sup>o</sup> zeigte das Derivat einen Schmelzpunkt von 142 - 144<sup>o</sup>.

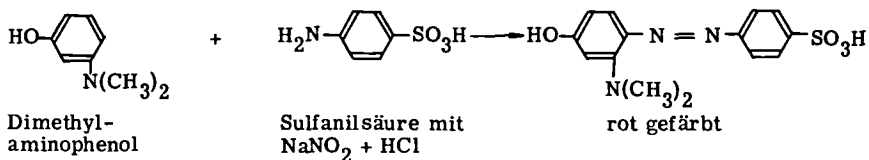
3. Weiter wurde 1 ml Stammlösung mit 4 ml Wasser verdünnt und nach Erwärmen auf ca. 70<sup>o</sup> tropfenweise mit 1,5 ml Tetraphenylbor-Natrium versetzt. Der Niederschlag wurde in 1,5 ml Aceton unter Erwärmen auf dem Wasserbad gelöst und durch tropfenweises Hinzufügen von 5 ml Wasser wieder ausgefällt. Der Schmelzpunkt des Derivates lag zwischen 198 und 201<sup>o</sup>.

Abbau zu Dimethylaminophenol und Nachweis dieses Spaltstückes ist zugleich Identitäts- und Reinheitsprüfung, weil wir die Forderung anschliessen, dass unzersetzte Substanz ein negatives Resultat ergeben soll. Die von uns vorgeschlagene Prüfungsmethode findet sich mit ähnlicher Formulierung in den Vorschlägen zum Nachtrag des DAB 6 und bei Analysmetoder<sup>51)</sup>. Dieselbe Prüfung, aber die Spaltung durch Erhitzen in stark alkalischer Lösung auf 250<sup>o</sup> vorgenommen, führen die USP XV, Brit. Ph. 1953, Brit. Pharm. Codex 1954, Ph. Int. I, Vol. I und eine wissenschaftliche Mitteilung in der Pharmazeutischen Zeitung<sup>53)</sup> an.

Wir schlagen folgende Formulierung vor:

0,05 g Neostigminbromid werden mit 0,4 g festem Kaliumhydroxyd und 2 ml Weingeist während 30 Minuten unter Ersatz des verdunstenden Weingeistes auf dem Wasserbad erwärmt. Nach Abkühlen und Zugabe von 2 ml Wasser wird der kalten Lösung eine Mischung von 5 ml Sulfanilsäurelösung Ph. Helv. V und 1 Tropfen Natriumnitrit beigelegt, worauf eine Rotfärbung entsteht. 0,05 g unzersetzte Substanz dürfen auf Zugabe der Mischung von Sulfanilsäure und Natriumnitrit keine Verfärbung ergeben.

Die Reaktion auf Dimethylaminophenol bedient sich der Diazotierung und Farbstoffbildung:



Diese Reaktion ist zuverlässig und eignet sich als Identitätsprobe.

Nachweis des Säureanteils: Die Stammlösung gibt die Identitätsreaktion auf Bromid.

53) Pharm. Ztg. 77, 1154 (1932).

### Chemische Reinheitsprüfungen

**Löslichkeit, Prüfung auf unlösliche und färbende Verunreinigungen:** Bei der Herstellung der Stammlösung wird auf wasserunlösliche und färbende Verunreinigungen geprüft. 0,45 g Neostigminbromid der beiden geprüften Muster lösten sich in je 2 ml Wasser klar, aber etwas gefärbt. Die Lösung von Muster I entsprach der Farb-Vergleichslösung R<sub>6</sub>, die von Muster II R<sub>5</sub>. Da es schwierig sein dürfte, reinere als die geprüften Handels-Muster zu erhalten, lassen wir bei der Herstellung der konzentrierten Stammlösung eine geringe, der Farb-Vergleichslösung R<sub>6</sub> entsprechende Verfärbung zu.

**Abwesenheit von 3-Hydroxyphenyl-trimethylammonium-bromid:** Die Prüfung besteht in Anlehnung an die Brit. Ph. 1953, Brit. Pharm. Codex 1954, Ph. Int. I, Vol. I und die Vorschläge zum Nachtrag des DAB 6 in der Ausnützung der verschiedenen Löslichkeit von Neostigminbromid und diesem Zersetzungsprodukt in Chloroform. Brit. Ph. 1953 fordert farblose, die Vorschläge zum Nachtrag des DAB 6 klare Lösung. Die von uns geprüften Muster ergaben klare, aber leicht gefärbte Lösungen, weshalb unsere Forderung wie folgt lautet:

0,5 g Neostigminbromid müssen sich in 5 ml Chloroform klar und farblos, oder nicht stärker bräunlichgelb als Farb-Vergleichslösung BG<sub>5</sub>, völlig lösen.

**Abwesenheit von Arsen, Schwermetallen und Sulfat:** Nach den Vorschriften der Ph. Helv. V geprüft, ergaben alle von uns untersuchten Muster negative Resultate.

**Prüfung auf konzentrierte Schwefelsäure färbende Verunreinigungen:** Diese Prüfung kann bei Neostigminbromid nicht vorgenommen werden, weil sofort nach Versetzen mit konzentrierter Schwefelsäure eine intensiv braungelbe Verfärbung eintritt, welche sich nicht mit den Farb-Vergleichslösungen abstimmen lässt.

### Quantitative Bestimmungen

#### a) Feuchtigkeitsgehalt

Andere Pharmakopöen lassen folgende Höchstgehalte an Feuchtigkeit zu:

|                                   |       |
|-----------------------------------|-------|
| USP XV                            | 2 %   |
| Brit. Ph. 1953 und                |       |
| Brit. Pharm. Codex 1954           | 1,5 % |
| Ph. Dan. IX, Add. 1954            | 1,5 % |
| Vorschläge zum Nachtrag des DAB 6 | 1,5 % |

Unsere Muster wiesen nach Trocknung bei 103 - 105<sup>0</sup> folgende Feuchtigkeitsgehalte auf:

| <u>Muster</u> | <u>3 - 4 Stunden bei 103 - 105°<br/>getrocknet</u> |        |
|---------------|--|--------|
| I             | 0,55 %   | 0,56 % |
| II            | 0,62 %   | 0,65 % |

b) **Verbrennungsrückstand**

Die Forderung wird entsprechend der Tatsache aufgestellt, dass keines der geprüften Muster einen wägbaren Verbrennungsrückstand aufwies.

d) **Gehaltsbestimmungen**

1. **Titration mit Perchlorsäure in Eisessig** wird von BAYER und POSGAY <sup>44)</sup> mit einer Einwaage von 0,15 - 0,2 g Neostigminbromid unter Zusatz von 10 ml 3-proz. Mercuriacetalösung empfohlen.

Unser Vorschlag lautet folgendermassen:

Ca. 0,3 g getrocknetes Neostigminbromid (genau gewogen) werden in 10 ml wasserfreiem Eisessig gelöst. Nach Zusatz von 5 ml Essigsäureanhydrid und 5 ml Quecksilberazetat wird unter Verwendung von 2 Tropfen Kristallviolett als Indikator mit 0,1 n-Perchlorsäure bis zum ersten vorübergehenden Farbumschlag nach grünstichig Blau titriert.

Dieses Vorgehen ergab bei den von uns geprüften Mustern folgende Resultate:

| <u>Muster</u> | <u>Titration mit 0,1 n-Perchlorsäure in Eisessig</u> |         |                         |          |
|---------------|--|---------|-------------------------|----------|
|               | <u>visuell</u>                                       |         | <u>potentiometrisch</u> |          |
| I             | 99,32 %  | 99,86 % | 99,68 %                 | 100,17 % |
| II            | 99,55 %  | 99,88 % | 100,84 %                | 99,64 %  |

2. **Stickstoffgehalt nach Kjeldahl:** Zur Kontrolle haben wir mit 0,12 g Neostigminbromid den Stickstoffgehalt nach Kjeldahl bestimmt und dabei folgende Resultate gefunden:

| <u>Muster</u> | <u>Stickstoffbestimmung<br/>nach Kjeldahl</u> |         |
|---------------|---|---------|
| I             | 99,90 %                                       | 99,92 % |
| II            | 98,94 %                                       | 99,93 % |

3. **Bromidbestimmung:** Als weitere Kontrollbestimmung haben wir die Titration des Bromid-Anteiles nach Volhard mit 0,3 g getrocknetem Neostigminbromid vorgenommen. Die dabei gefundenen Resultate lauten:

| <u>Muster</u> | <u>Bromid-Gehalt<br/>nach Volhard</u> |         |
|---------------|---------------------------------------|---------|
| I             | 99,54 %                               | 98,63 % |
| II            | 98,16 %                               | 98,38 % |

4. Azidimetrische Bestimmung: USP XV, Ph. Int. I, Vol. I, Ph. Dan. IX, Add. 1954 und Analysmetoder<sup>51)</sup> lassen die Base aus stark alkalischer wässriger Lösung mit Wasserdampf in eine Vorlage von Säure bekannter Stärke überdestillieren und den Ueberschuss an Säure mit Lauge unter Zuhilfenahme von Methylrot als Indikator zurücktitrieren. Da die Titration mit Perchlorsäure in Eisessig gute Resultate ergab, sahen wir davon ab, Neostigminbromid auf diese Weise zu bestimmen.

5. Ionenaustausch: Die Vorschläge zum Nachtrag des DAB 6 führen eine Gehaltsbestimmung durch Verwendung von Ionenaustauschern auf. Da die Vorbereitung für die Durchführung dieser Bestimmung zeitraubend ist, eignet sich dieses Verfahren weniger für Pharmakopöezwecke.

#### Sterilisation von Lösungen

MØRCH<sup>54)</sup> gibt an, dass Lösungen von Neostigminbromid bei einem pH unter 6 während 60 Minuten bei 120<sup>0</sup> in alkaliarmem Glas sterilisiert werden können.

#### Vorschlag für Gebrauchsdosen

Diese Angaben haben wir aus USP XV, Brit. Pharm. Codex 1954, Ph. Int. I und Ph. Dan. IX, Add. 1954 entnommen. Die Vorschläge zum Nachtrag des DAB 6 führen dieselben als Maximaldosen an.

---

54) P. MØRCH, Dansk. T. Farm. 20, 83 (1946).

Neostigminum bromatum

|   | I                      | II                         |
|---|------------------------|----------------------------|
| <u>Sinnenprüfung</u>                    |                        |                            |
| Farbe                                   | weiss                  | weiss                      |
| Geruch                                  | schwach<br>aminartig   | schwach<br>aromatisch      |
| <u>Identitätsprüfungen</u>              |                        |                            |
| Smp. des Pikrates                       | 182 - 183 <sup>o</sup> | 182,5 - 184,5 <sup>o</sup> |
| Abbau zu Dimethylaminophenol            | +                      | +                          |
| Bromid                                  | +                      | +                          |
| <u>Reinheitsprüfungen</u>               |                        |                            |
| 0,45 g gelöst in 2 ml H <sub>2</sub> O  | = R <sub>6</sub>       | = R <sub>5</sub>           |
| Arsen                                   | -                      | -                          |
| Schwermetalle                           | -                      | -                          |
| Sulfat                                  | -                      | -                          |
| Dimethylaminophenol                     | -                      | -                          |
| 3-Hydroxy-trimethyl-ammonium-<br>bromid | -                      | -                          |
| pH der Stammlösung                      | 4,6                    | 4,2                        |
| <u>Quantitative Bestimmungen</u>        |                        |                            |
| Feuchtigkeitsgehalt                     | 0,56 %                 | 0,63 %                     |
| Verbrennungsrückstand                   | -                      | -                          |
| Gehalt                                  |                        |                            |
| Perchlorsäure-Titration                 |                        |                            |
| visuell                                 | 99,59 %                | 100,09 %                   |
| potentiometrisch                        | 99,93 %                | 100,03 %                   |
| Stickstoff nach Kjeldahl                | 99,91 %                | 99,44 %                    |
| Bromidgehalt                            | 98,59 %                | 98,27 %                    |

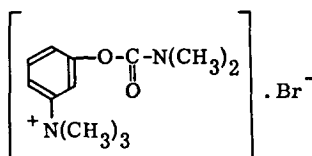
### Neostigminum bromatum

Syn. Neostigmini bromidum (D.C.I.)

Neostigminbromid                      Bromure de néostigmine                      Bromuro di neostigmina

Neostigminbromid ist 3-Dimethyl-carbamoxyphenyl-trimethylammonium-bromid mit einem Gehalt von mindestens 98,5 % und höchstens 100,5 %  $C_{12}H_{19}O_2N_2Br$

$C_{12}H_{19}O_2N_2Br$



Mol. Gew. 303,22

**Prüfung:** Weisses kristallines und geruchloses Pulver.

0,45 g Neostigminbromid müssen sich in 0,5 ml frisch ausgekochtem und wieder erkaltetem Wasser völlig lösen. Diese Lösung wird mit frisch ausgekochtem und wieder erkaltetem Wasser auf 2 ml ergänzt und muss dabei klar und farblos oder nicht stärker rot gefärbt als Farb-Vergleichslösung R<sub>6</sub> erscheinen. Dann wird mit frisch ausgekochtem und wieder erkaltetem Wasser auf 15 ml ergänzt. Diese Lösung dient als Stammlösung (ca. 0,1 m = ca. 3-proz.) für die nachfolgenden Prüfungen.

Die Stammlösung muss einen pH-Wert zwischen 4,0 und 5,0 aufweisen.

Wird 1 ml Stammlösung mit 1 ml verdünnter Natronlauge erwärmt, tritt nach einigem Stehen ein aminartiger Geruch auf.

Werden 2 ml Stammlösung mit 10 ml Pikrinsäure versetzt, bildet sich ein gelber Niederschlag, der beim Kratzen der Glaswand mit einem Glasstab grobkristallin wird und sich leicht filtrieren lässt. Er wird nach dem Abfiltrieren zweimal mit je 1 ml Wasser gewaschen und unter Erwärmen auf dem Wasserbad in 5 ml Weingeist gelöst. Der wenn nötig nach Reiben der Glaswand mit einem Glasstab während dem Abkühlen entstandene Niederschlag wird abgenutscht und bei 103 - 105° getrocknet; sein Schmelzpunkt muss zwischen 182 und 185° liegen.

0,05 g Neostigminbromid werden mit 0,4 g festem Kaliumhydroxyd und 2 ml Weingeist während 30 Minuten unter Ersatz des verdunstenden Weingeistes auf dem Wasserbad erwärmt. Nach Abkühlen und Zugabe von 2 ml Wasser wird der kalten Lösung eine Mischung von 5 ml Sulfanilsäure und 1 Tropfen Natriumnitrit beigefügt, worauf eine Rotfärbung entsteht. 0,05 g unzersetzte Substanz dürfen auf Zugabe der Mischung von Sulfanilsäure und Natriumnitrit keine Färbung ergeben.

Die Stammlösung gibt die Identitätsreaktion auf Bromid.

0,5 g Neostigminbromid müssen sich in 5 ml Chloroform klar und farblos oder nicht stärker braungelb gefärbt als Farb-Vergleichslösung BG<sub>5</sub> völlig lösen (3-Hydroxyphenyl-trimethyl-ammonium-bromid).

In der Stammlösung dürfen Arsen, Schwermetalle und Sulfat nicht nachweisbar sein.

Der Feuchtigkeitsgehalt, bestimmt mit 0,3 g Neostigminbromid, darf höchstens 1 % betragen.

2 dg Neostigminbromid dürfen keinen wägbaren Verbrennungsrückstand hinterlassen.



Ca. 0,3 g getrocknetes Neostigminbromid (genau gewogen) werden in 10 ml wasserfreiem Eisessig gelöst. Nach Zusatz von 5 ml Essigsäureanhydrid und 5 ml Quecksilberazetat wird unter Verwendung von 2 Tropfen Kristallviolett als Indikator mit 0,1 n-Perchlorsäure in Eisessig bis zum ersten vorübergehenden Farbumschlag nach grünstichig Blau titriert.

1 ml 0,1 n-Perchlorsäure = 0,03032 g  $C_{12}H_{19}O_2N_2Br$

Der Verbrauch an 0,1 n-Perchlorsäure in Eisessig muss einem Gehalt von 98,5 - 100,5 %  $C_{12}H_{19}O_2N_2Br$  entsprechen.

(0,3000 g müssen also mindestens 9,96 ml und dürfen höchstens 10,16 ml 0,1 n-Perchlorsäure verbrauchen.)

Aufbewahrung: Vor Licht geschützt, in gut verschlossenem Glase.

#### Separandum

Sterilisation von Lösungen: Bei einem pH unter 6 nach g (allgemeine Bestimmungen, S. 129 des 2. Supplementes).

Gebrauchsdosen (Vorschlag):

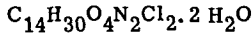
|                                   |          |
|-----------------------------------|----------|
| Dosis usitata simplex             | 0,015 g  |
| Dosis usitata simplex pro inject. | 0,0005 g |
| Dosis usitata pro die             | 0,045 g  |

Löslichkeit: 1 T. löst sich in 1 T. Wasser, leicht löslich in Weingeist und Chloroform, unlöslich in Aether.

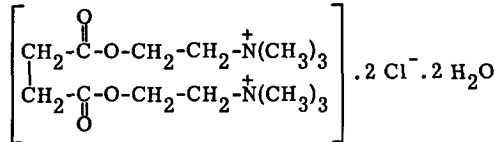
Phantasiename: Prostigmin (E.M.).

### 3.10 Succinylcholinium chloratum

Succinylcholinchlorid ist das Dihydrat des Bernsteinsäure-diesteres des (2-Hydroxyäthyl)-trimethylammonium-chlorides.



Mol. Gew. 397,36



Succinylcholine chloride (USP XV)

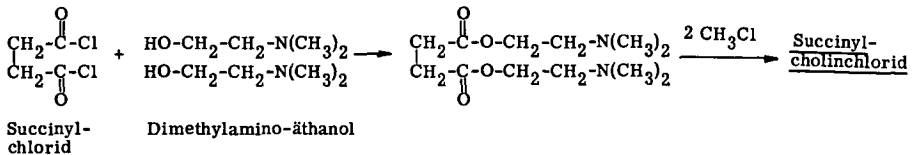
Suxamethonium chloride (Brit. Ph. 1958, Brit. Pharm. Codex 1954)

#### Markenpräparate

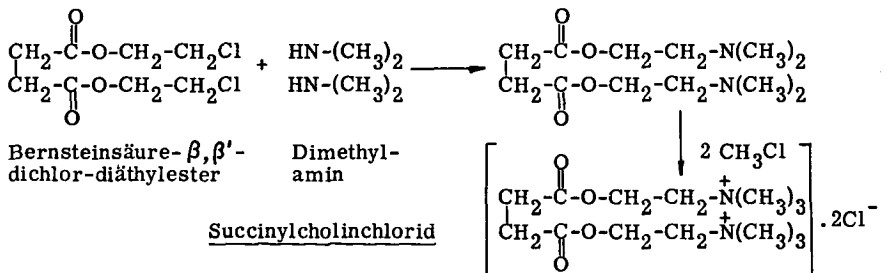
Anectine <sup>®</sup> (Burroughs Wellcome), Quelicin <sup>®</sup> (Abbott), Sucostrin <sup>®</sup> (Squibb).

#### Darstellung

Brit. Pharm. Codex 1954 gibt folgende Synthese an:



Das Oe. Pat. 171 411 (1950) der Oesterr. Stickstoffwerke A.G. geht folgendermassen vor:



### Mögliche Verunreinigungen

Arsen, Schwermetalle, Jodid, Cholin, Bernsteinsäure.

### Sinnenprüfung

Es handelte sich bei allen geprüften Mustern um weisse, geruchlose Pulver, weshalb die Forderung entsprechend aufgestellt wird.

### Schmelzpunkt

Die in den Literaturangaben gefundenen korrigierten Werte betragen:

|                            |                        |
|----------------------------|------------------------|
| USP XV                     | 160 - 164 <sup>0</sup> |
| Brit. Ph. 1958             | 160 <sup>0</sup>       |
| Brit. Pharm. Codex<br>1954 | 160 <sup>0</sup>       |

Die eindeutigsten Resultate ergaben Proben, welche wegen der Zersetzlichkeit des Produktes in zugeschmolzenen Kapillarröhrchen in die auf ca. 130<sup>0</sup> vorgewärmte Badflüssigkeit gebracht und so geprüft wurden. Die untersuchten Muster waren nach Zerreiben zu feinem Pulver während 24 Stunden über konzentrierter Schwefelsäure aufbewahrt worden. Wir erhielten folgende Resultate:

| <u>Muster</u> | <u>Schmelzpunkte</u> (nichtkorrigiert) |                          |
|---------------|--|--------------------------|
| I             | 156,5 - 157,5 <sup>0</sup>             | 156 - 157,5 <sup>0</sup> |
| II            | 156 - 157,5 <sup>0</sup>               | 156,5 - 158 <sup>0</sup> |
| III           | 157 - 159 <sup>0</sup>                 | 158 - 159,5 <sup>0</sup> |

Der von uns auf diese Weise experimentell bestimmte Schmelzpunkt liegt zwischen 156 und 159,5<sup>0</sup>, was einem korrigierten Intervall von 158,9 - 162,6<sup>0</sup> entspricht. Wir stellen deshalb die Forderung auf, dass der Schmelzpunkt von Succinylcholinchlorid, bestimmt im zugeschmolzenen Kapillarröhrchen und in auf ca. 130<sup>0</sup> vorgewärmter Badflüssigkeit, zwischen 156 und 160<sup>0</sup> liege.

### Chemische Identitätsprüfungen

**Stammlösung:** Die meisten Identitäts- und Reinheitsprüfungen werden in der ca. 0,1 m = ca. 4-proz. wässerigen Stammlösung vorgenommen.

**Reaktion der Stammlösung:** andere Pharmakopöen stellen folgende Forderung auf:

|                |                         |
|----------------|-------------------------|
| USP XV         | pH ca. 4                |
| Brit. Ph. 1958 | 4-proz. Lösung pH 4 - 5 |

Die von uns experimentell ermittelten pH-Werte betragen:

| <u>Muster</u> | <u>Metrohm-Gerät</u> | <u>Farbtabelle<br/>Suppl. III der Ph. Helv. V<br/>Bromphenolblau</u> |
|---------------|----------------------|--|
| I             | 3,65                 | 3,8  |
| II            | 4,05                 | 4,0  |
| II            | 3,85                 | 4,0  |

Wir stellen deshalb die Forderung auf, dass der pH-Wert der Stammlösung zwischen 3,6 und 4,2 liegen soll.

**Farbreaktion:** Die Identitätsprüfung wurde mit geringen Aenderungen wie in der USP XV vorgenommen:

Einige Kristalle Succinylcholinchlorid und einige Kristalle Resorzin werden mit 10 - 15 Tropfen konzentrierter Schwefelsäure erhitzt, bis das Gemisch schwache Braunfärbung angenommen hat. Nach dem Abkühlen wird es in 5 ml Wasser gegossen. Nach Zugabe von konzentriertem Ammoniak zeigt sich eine hellrote Färbung, welche im ultravioletten Licht grün fluoresziert. Die Färbung verschwindet beim Ansäuern, stellt sich aber durch erneute Zugabe von Ammoniak wieder ein.

Diese Farbreaktion ist zuverlässig und charakteristisch, weshalb wir sie zur Identifizierung von Succinylcholinchlorid empfehlen.

**Nachweis als Derivat:** 1. Auch von Succinylcholinchlorid lässt sich mit Pikrinsäure ein Derivat herstellen, dessen Schmelzpunkt zur Identifizierung dienen kann. Die USP XV führt ebenfalls eine solche Vorschrift an. Der dort verlangte korrigierte Schmelzpunkt beträgt 158 - 160°. Wie wir feststellten, braucht die Lösung von Succinylcholinchlorid nicht erst angesäuert zu werden; hingegen wird das Schmelzpunktsintervall nach Umkristallisieren des Derivates aus Weingeist kleiner und liegt etwas höher. Der Vorschlag zur Herstellung des Pikrates wird von uns wie folgt formuliert:

1 ml Stammlösung, verdünnt mit 1 ml Wasser, ergibt nach Zugabe von 5 ml Pikrinsäure einen gelben Niederschlag, welcher beim Kratzen der Glaswand mit einem Glasstab kristallin wird. Nach dem Abfiltrieren wird der Niederschlag in 8 ml Weingeist unter Erwärmen auf dem Wasserbad gelöst. Der wenn nötig nach Reiben der Glaswand mit einem Glasstab wieder entstandene Niederschlag wird abgenutscht und bei 103 - 105° getrocknet; der Schmelzpunkt der Kristalle muss zwischen 154 und 158° liegen.

Die Resultate der untersuchten Muster betragen:

| <u>Muster</u> | <u>Schmelzpunkte (nichtkorrigiert)</u> |
|---------------|--|
| I             | 154,5 - 157,5°                         |
| II            | 156 - 158°                             |
| III           | 156,5 - 158°                           |

2. Brit. Ph. 1953 und Brit. Pharm. Codex 1954 fordern für das bei der Gehaltsbestimmung durch Fällen mit Ammonreineckat erhaltene Derivat einen Schmelz-

punkt von 180°. Wir gingen folgendermassen vor:

2 ml Stammlösung wurden mit 1 ml Ammonreineckat versetzt. Der Niederschlag wurde nach dem Abfiltrieren in 2 ml Aceton gelöst und das Wiederausfallen des Derivates durch tropfenweise Zugabe von 3 ml Wasser hervorgerufen. Nach Trocknen bei 103 - 105° betrug der Schmelzpunkt 175 - 182°.

3. Aus 1 ml Stammlösung, welche mit 4 ml Wasser verdünnt worden war, stellen wir durch Zugabe von 1,5 ml Tetraphenylbor-Natrium bei einer Temperatur von ca. 70° das entsprechende Succinylcholin-Derivat her, welches nach dem Abfiltrieren in 1,5 ml Aceton gelöst und durch tropfenweise Zugabe von 5 ml Wasser wieder gefällt wurde. Nach Trocknen bei 103 - 105° wurde ein Schmelzpunkt von 209 bis 212° festgestellt. Da der Schmelzpunkt der beiden letztgenannten Derivate wegen Zersetzung schlecht erkennbar ist, halten wir das mit Pikrinsäure hergestellte Derivat als empfehlenswert.

#### Chemische Reinheitsprüfungen

**Löslichkeit, Prüfung auf unlösliche und färbende Verunreinigungen:** Bei der Herstellung der Stammlösung wird auf wasserunlösliche und färbende Verunreinigungen geprüft. Von den untersuchten Mustern lösten sich von zweien je 0,8 g in 2 ml Wasser klar und farblos, ein drittes zeigte nach dem Lösen eine schwache, der Farb-Vergleichslösung BG<sub>6</sub> entsprechende Färbung. In Anlehnung an dieses Resultat möchten wir eine schwache braungelbe Färbung zulassen.

**Abwesenheit von Arsen:** Keines der geprüften Muster zeigte eine positive Reaktion.

**Abwesenheit von Schwermetallen:** Auf Schwermetalle wird im Verbrennungsrückstand geprüft.

**Abwesenheit von Jodid:** Die Prüfung auf Jodid wird analog dem Artikel Acetylcholinchlorid der Ph. Helv. V vorgenommen. Alle geprüften Muster ergaben Abwesenheit von Jodid.

**Prüfung auf konzentrierte Schwefelsäure färbende Verunreinigungen:** Die Prüfung unserer Muster ergab folgende Resultate:

| <u>Muster</u>                  | <u>I</u> | <u>II</u>         | <u>III</u> |
|--------------------------------|----------|-------------------|------------|
| 5 Minuten<br>Zimmertemperatur  | farblos  | farblos           | farblos    |
| 15 Minuten<br>Zimmertemperatur | farblos  | farblos           | farblos    |
| 5 Minuten<br>Wasserbad         | farblos  | = BG <sub>6</sub> | farblos    |

Wir schlagen deshalb vor, dass die Lösung von 2 dg Succinylcholinchlorid, gelöst in 2 ml konzentrierter Schwefelsäure klar und farblos sein soll. Auch nach 15 Minuten Stehenlassen muss sie klar und farblos bleiben und darf nach 5 Minuten langem Erwärmen im siedenden Wasserbad nicht stärker braungelb gefärbt sein als Farb-Vergleichslösung BG<sub>6</sub>.

### Quantitative Bestimmungen

#### a) Feuchtigkeitsgehalt

Andere Pharmakopöen lassen folgende Höchstgehalte an Feuchtigkeit und Kristallwasser zu:

|                |   |
|----------------|---|
| USP XV         | getrocknet bei 105 <sup>0</sup> : max. 10 % |
| Brit. Ph. 1958 | nach Karl Fischer: max. 10 %                |

Der theoretische Kristallwassergehalt beträgt 9,07 %. Es ist nicht verständlich, warum die USP XV und die Brit. Ph. 1958 nur eine obere Grenze festsetzen. Bei der Berechnung von Resultaten der Gehaltsbestimmungen muss ein Mindestgehalt an Kristallwasser auch berücksichtigt werden.

Wir trockneten unsere Muster vorerst einmal über konzentrierter Schwefelsäure, wobei die folgenden Gewichtsverluste zu finden waren:

| <u>Muster</u> | <u>24 Std. über<br/>konz. Schwefelsäure</u> |        |
|---------------|---|--------|
| I             | 0,87 %                                      | 1,15 % |
| II            | 0,30 %                                      | 0,30 % |
| III           | 0,20 %                                      | 0,21 % |

Nach 3 Stunden Trocknen bei 103 - 105<sup>0</sup> schwankte die Gewichtsabnahme zwischen 2,78 % und 9,26 %, nach 2 Stunden Trocknen bei 150<sup>0</sup> zwischen 9,04 % und 9,87 %. Bei 150<sup>0</sup> färbte sich die Substanz aber gelb.

| <u>Muster</u> | <u>3 Std. bei 103 - 105<sup>0</sup></u> | <u>2 Std. bei 150<sup>0</sup></u> |        |
|---------------|---|-----------------------------------|--------|
| I             | 9,26 %                                  | 7,97 %                            | 9,87 % |
| II            | 3,07 %                                  | 3,09 %                            | 9,09 % |
| III           | 2,78 %                                  | 2,98 %                            | 9,04 % |

Da Succinylcholinchlorid 2 Moleküle Kristallwasser aufweist, wurde die Bestimmung von Feuchtigkeitsgehalt und Kristallwasser durch Titration mit Karl-Fischer-Reagens als die geeignetste Methode betrachtet. Diese Bestimmungsmethode wurde mit ca. 0,25 g Substanz (genau gewogen) vorgenommen; sie ergab die folgenden Resultate:

| <u>Muster</u> | <u>Wasserbestimmung<br/>nach Karl Fischer</u> |        |
|---------------|---|--------|
| I             | 9,54 %  | 9,58 % |
| II            | 9,25 %  | 9,41 % |
| III           | 9,54 %  | 9,90 % |

Wir schlagen vor, einen Mindestgehalt von 8,5 % und einen Höchstgehalt von 10,0 % Wasser, bestimmt nach Karl Fischer, zu fordern.

b) Verbrennungsrückstand

Da keines der geprüften Muster einen wägbaren Verbrennungsrückstand aufwies, wird die Forderung entsprechend formuliert.

c) Gehaltsbestimmungen

In den Literaturangaben finden sich folgende Bestimmungsmethoden und Forderungen:

|   |  |
|---|--|
| USP XV  | Stickstoffbestimmung nach Kjeldahl:<br>7,55 - 7,85 % N, Titration des Chlorid-Anteils: 19,3 - 19,8 % Cl. |
| Brit. Ph. 1953 und<br>Brit. Pharm. Codex 1954 | gravimetr. Bestimmung mit Ammonreineckat, Mindestgehalt 98 %   |
| Brit. Ph. 1958                                | Titration mit Perchlorsäure:<br>Gehalt 98 - 101 %  |
| RUTKOWSKI <sup>9)</sup>                       | Fällung mit Ammonreineckat oder<br>Tetraphenylbor-Natrium  |

Wir haben die folgenden Bestimmungsmethoden vorgenommen:

1. Zur Titration mit Perchlorsäure in Eisessig wurden ca. 0,2 g Succinylcholinchlorid (genau gewogen) in 10 ml wasserfreiem Eisessig gelöst und nach Zugabe von 5 ml Essigsäureanhydrid und 5 ml Quecksilberazetat unter Verwendung von 2 Tropfen Kristallviolett als Indikator titriert. Der Endpunkt wurde visuell und potentiometrisch bestimmt. Wir fanden folgende Resultate:

| <u>Muster</u> | <u>Titration mit 0,1 n-Perchlorsäure in Eisessig</u> |         |                         |         |
|---------------|--|---------|-------------------------|---------|
|               | <u>visuell</u>                                       |         | <u>potentiometrisch</u> |         |
| I             | 97,44 %  | 97,88 % | 98,58 %                 | 97,86 % |
| II            | 99,07 %  |         | 98,96 %                 |         |
| III           | 98,51 %  | 99,22 % | 98,50 %                 | 99,31 % |

2. Zur Stickstoffbestimmung nach Kjeldahl wurden ca. 0,2 g Succinylcholinchlorid (genau gewogen) verwendet und nach dem Vorschlag für die Ph. Helv. VI verfahren. Die Bestimmung liess sich ohne Schwierigkeiten durchführen und ergab gute Resultate:

| <u>Muster</u> | <u>Stickstoffbestimmung<br/>nach Kjeldahl</u> |         |
|---------------|---|---------|
| I             | 98,71 %                                       | 98,83 % |
| II            | 99,62 %                                       | 99,95 % |
| III           | 99,41 %                                       | 99,85 % |

3. Weiter bestimmten wir für den Säure-Anteil den Chlorid-Gehalt nach Mohr und nach Volhard:

Diese Methode ergab, vorgenommen mit 0,2 g bzw. 0,3 g Substanz die folgenden Resultate:

| <u>Muster</u> | <u>Chlorid-Gehalt</u> |         |                     |
|---------------|-----------------------|---------|---------------------|
|               | <u>nach Mohr</u>      |         | <u>nach Volhard</u> |
| I             | 99,58 %               |         | 99,40 % 99,87 %     |
| II            | 99,01 %               | 99,34 % | 98,54 % 98,93 %     |
| III           | 99,19 %               | 99,37 % | 99,08 %             |

#### 4. Gravimetrische Bestimmung mit Ammonreineckat nach RUTKOWSKI<sup>9)</sup>:

Es wurden 0,05 g Succinylcholinchlorid in 40 ml Wasser gelöst. Der Autor gibt an, dass in konzentrierteren Lösungen Fällungsmittel an den Niederschlag adsorbiert wird und zu hohe Werte resultieren. Die Lösung wurde tropfenweise mit einer frisch zubereiteten 2-proz. Lösung von Ammonreineckat in Wasser versetzt. Der Niederschlag wurde nach 2 Stunden Stehenlassen durch einen Porzellanfiltertiegel A<sub>2</sub> filtriert und mit 10 ml eisgekühltem Wasser gewaschen. Nach Trocknung bei 110° bis zur Gewichtskonstanz wurde der Gehalt mit Hilfe der folgenden Faktoren berechnet: 1 mg Succinylcholin-Reineckat entspricht 0,3879 mg kristallwasserfreiem Succinylcholinchlorid oder 0,4286 mg des Dihydrates.

Diese Methode ergab für unsere Muster Resultate zwischen 101,1 und 108 %.

Da die Titration mit Perchlorsäure in Eisessig den therapeutisch wichtigen Teil der Verbindung auf einfache titrimetrische Weise bestimmen lässt, geben wir dieser Methode den Vorzug. Alle unsere Resultate beziehen sich auf kristallwasserhaltige Substanz.

#### Sterilisation von Lösungen

EARLES, FOSTER, HARDSTONE und STEWART<sup>55)</sup> fanden, dass im Autoklaven sterilisierte Lösungen vom pH 3,4 unter Zusatz von 0,1% Chlorkresol gleich nach der Zubereitung schon zu 3,13 % hydrolysiert waren.

#### Vorschlag für Gebrauchs Dosen

Wir stützten uns bei dieser Angabe auf die USP XV. Nach dem Prospekt für Sucostrin<sup>®</sup> ist Atmungskontrolle bei der Anwendung des Präparates unerlässlich.

55) M. P. EARLES, G. E. FOSTER, B. L. HARDSTONE, G. A. STEWART, J. Pharm. Pharmacol. 6, 773 (1954).



Succinylcholinium chloratum

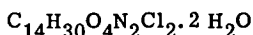
|                                       | I              | II                | III          |
|---------------------------------------|----------------|-------------------|--------------|
| <u>Sinnenprüfung</u>                  |                |                   |              |
| Farbe                                 | weiss          | weiss             | weiss        |
| Geruch                                | geruchlos      | geruchlos         | geruchlos    |
| Schmelzpunkt                          | 156 - 157,5°   | 156 - 158°        | 157 - 159,5° |
| <u>Identitätsprüfungen</u>            |                |                   |              |
| Schmelzpunkt des Pikrates             | 154,5 - 157,5° | 156 - 158°        | 156,5 - 158° |
| Chlorid                               | +              | +                 | +            |
| <u>Reinheitsprüfungen</u>             |                |                   |              |
| 0,8 g gelöst in 2 ml H <sub>2</sub> O | farblos        | = BG <sub>6</sub> | farblos      |
| Arsen                                 | -              | -                 | -            |
| Schwermetalle                         | -              | -                 | -            |
| Jodid                                 | -              | -                 | -            |
| pH der Stammlösung                    | 3,65           | 4,05              | 3,85         |
| konz. Schwefelsäure                   |                |                   |              |
| färbende Stoffe                       | farblos        | farblos           | farblos      |
| 15 Min. Zimmertemp.                   | farblos        | = BG <sub>6</sub> | farblos      |
| 5 Min. Wasserbad                      | farblos        |                   | farblos      |
| <u>Quantitative Bestimmungen</u>      |                |                   |              |
| Wassergehalt nach                     |                |                   |              |
| Karl Fischer                          | 9,56 %         | 9,33 %            | 9,72 %       |
| Verbrennungsrückstand                 | -              | -                 | -            |
| Gehalt                                |                |                   |              |
| Perchlorsäure-Titration               |                |                   |              |
| visuell                               | 97,66 %        | 99,07 %           | 98,87 %      |
| potentiometrisch                      | 98,22 %        | 98,96 %           | 98,91 %      |
| Stickstoff nach Kjeldahl              | 98,77 %        | 99,79 %           | 99,63 %      |
| Chlorid-Gehalt                        |                |                   |              |
| nach Mohr                             | 99,58 %        | 99,18 %           | 99,28 %      |
| nach Volhard                          | 99,64 %        | 98,74 %           | 99,08 %      |

Succinylcholinium chloratum

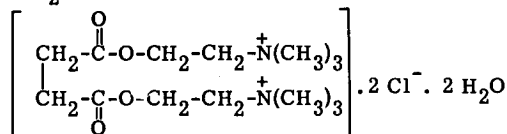
Syn. Suxamethonii chloridum (D. C. I.)

Succinylcholinchlorid Chlorure de succinylcholine Cloruro di succinilcolina

Succinylcholinchlorid ist das Dihydrat des Bernsteinsäure-diästers des (2-Hydroxyäthyl)-trimethylammonium-chlorides mit einem Gehalt von mindestens 98,5 % und höchstens 100,5 %  $C_{14}H_{30}O_4N_2Cl_2 \cdot 2 H_2O$ .



Mol. Gew. 397,36



Prüfung: Weisses, kristallines, geruchloses Pulver.

Der Schmelzpunkt von Succinylcholinchlorid, bestimmt im zugeschmolzenen Kapillarröhrchen, muss zwischen 156 und 160° liegen. Bei der Bestimmung des Schmelzpunktes ist das Bad auf ca. 130° vorzuwärmen und dann erst die Substanzprobe einzuführen.

0,8 g Succinylcholinchlorid müssen sich in 2 ml frisch ausgekochtem und wieder erkaltetem Wasser klar und farblos oder nicht stärker braungelb gefärbt als Farb-Vergleichslösung BG<sub>6</sub>, völlig lösen. Die Lösung wird mit frisch ausgekochtem und wieder erkaltetem Wasser auf 20 ml ergänzt und dient als Stammlösung (ca. 0,1 m = ca. 4-proz.) für die nachfolgenden Prüfungen.

Der pH-Wert der Stammlösung muss zwischen 3,6 und 4,2 liegen.

Einige Kristalle Succinylcholinchlorid und einige Kristalle Resorzin werden mit 10 - 15 Tropfen konzentrierter Schwefelsäure erhitzt, bis das Gemisch eine schwache Braunfärbung angenommen hat. Nach dem Abkühlen wird es in 5 ml Wasser gegossen. Nach Zugabe von konzentriertem Ammoniak zeigt sich eine hellrote Färbung, welche im ultravioletten Licht grün fluoresziert. Die Färbung verschwindet beim Ansäuern, stellt sich aber durch erneute Zugabe von Ammoniak wieder ein.

1 ml Stammlösung, verdünnt mit 1 ml Wasser, ergibt nach Zugabe von 5 ml Pikrinsäure einen gelben Niederschlag, welcher beim Kratzen der Glaswand mit einem Glasstab kristallin wird. Nach dem Abfiltrieren wird er in 8 ml Weingeist unter Erwärmen auf dem Wasserbad gelöst. Der wenn nötig nach Reiben der Glaswand mit einem Glasstab wieder entstandene Niederschlag wird abgenutscht und bei 103 bis 105° getrocknet; der Schmelzpunkt der Kristalle muss zwischen 154 und 158° liegen.

Die Stammlösung gibt die Identitätsreaktion auf Chlorid.

In der Stammlösung darf Arsen nicht nachweisbar sein.

1 ml Stammlösung, angesäuert mit 1 ml verdünnter Salpetersäure darf keine positive Reaktion auf Jodid geben (Ferrichlorid-Reagens).

2 dg Succinylcholinchlorid lösen sich unter Aufbrausen in 2 ml konzentrierter Schwefelsäure. Die Lösung muss nach 15 Minuten Stehenlassen farblos bleiben und darf nach 5 Minuten langem Erwärmen im siedenden Wasserbad nicht stärker braungelb gefärbt sein als Farb-Vergleichslösung BG<sub>6</sub>.

Der Feuchtigkeits- und Kristallwassergehalt, bestimmt durch Titration von ca. 0,25 g Succinylcholinchlorid (genau gewogen) mit Karl-Fischer-Reagens, muss zwischen 8,5 und 10,0 % liegen.

Der Verbrennungsrückstand von 3 dg Succinylcholinchlorid darf nicht wägbare sein. Er wird mit 3 ml Wasser und 4 Tropfen verdünnter Essigsäure versetzt. In dieser Lösung dürfen Schwermetalle nicht nachweisbar sein.

Ca. 0,2 g Succinylcholinchlorid (genau gewogen) werden in 10 ml wasserfreiem Eisessig gelöst. Nach Zugabe von 5 ml Essigsäureanhydrid und 5 ml Quecksilberazetat wird unter Verwendung von 2 Tropfen Kristallviolett als Indikator mit 0,1 n-Perchlorsäure in Eisessig bis zum ersten vorübergehenden Farbumschlag nach grünlich Blau titriert.

1 ml 0,1 n-Perchlorsäure = 0,01987 g  $C_{14}H_{30}O_4N_2Cl_2 \cdot 2 H_2O$ .

Der Verbrauch an 0,1 n-Perchlorsäure in Eisessig muss einem Gehalt von 98,5 - 100,5 %  $C_{14}H_{30}O_4N_2Cl_2 \cdot 2 H_2O$  entsprechen.

(0,2000 g müssen also mindestens 9,92 ml und dürfen höchstens 10,12 ml 0,1 n-Perchlorsäure verbrauchen.)

Aufbewahrung: Vor Licht geschützt, in gut verschlossenem Glase.

#### Separandum

Gebrauchsdosen (Vorschlag):

Dosis usitata simplex i. v. 0,02 g

Löslichkeit: 1 T. löst sich in 1 T. Wasser, schwerlöslich in Weingeist, sehr schwer löslich in Chloroform, unlöslich in Aether.

Phantasienamen: Anectine (E. M.), Quelicin (E. M.), Sucostrin (E. M.).

## Curriculum vitae

Am 11. August 1930 wurde ich als Tochter des Dr. Ludwig Fischer, Seminarlehrer, und der Frieda, geb. Grob, in Luzern geboren. Dort besuchte ich die Primarschule, die Höhere Töchterschule und die Kantonsschule, wo ich im Sommer 1950 mit der Maturität, Typus B, abschloss. Im Herbst desselben Jahres begann ich das Pharmaziestudium an der Eidgenössischen Technischen Hochschule in Zürich. Nach der naturwissenschaftlichen Prüfung im Frühjahr 1952 absolvierte ich das Praktikum bei Herrn J.H. von Moos in der Rotbuch-Apotheke, Zürich, und verbrachte nach dem Assistentenexamen vom Herbst 1953 an das Assistentenjahr bei Herrn Dr. W. Amrein in der Falken-Apotheke, Luzern. Den fachwissenschaftlichen Teil des Studiums nahm ich im Herbst 1954 an der Eidgenössischen Technischen Hochschule in Zürich auf und schloss im Herbst 1956 mit dem Staatsexamen ab. Im November desselben Jahres begann ich unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. J. Büchi am Pharmazeutischen Institut der Eidgenössischen Technischen Hochschule die vorliegende Promotionsarbeit, welche mich bis zum Sommer 1959 beschäftigte.