

## Allgemeine fachtechnische Erläuterungen.

1. Wo in den Vorschriften zur Herstellung oder Prüfung von Arzneimitteln von Teilen die Rede ist, sind darunter Gewichtsteile zu verstehen, sofern nicht im Einzelfalle etwas anderes ausdrücklich bestimmt ist.

2. Unter Wasser schlechthin ist destilliertes Wasser verstanden.

3. Unter Lösungen sind, soweit nicht etwas anderes ausdrücklich vorgeschrieben oder aus dem Zusammenhange zu entnehmen ist, wässrige Lösungen zu verstehen.

4. In den Vorschriften zur Herstellung von Lösungen in einem bestimmten Verhältnisse bedeuten die Ausdrücke  $1 + 9$ ,  $1 + 19$  usw., daß 1 Teil des Stoffes in 9, 19 usw. Teilen des Lösungsmittels zu lösen ist.

5. Die zahlenmäßigen Angaben über die Löslichkeit der einzelnen Stoffe stellen keine wissenschaftlich genauen Werte dar, sind vielmehr den praktischen Bedürfnissen des Apothekers angepaßt worden. Trotzdem wurden die Angaben aus äußeren Gründen unter die Eigenschaften der Stoffe eingereiht. Auch die Angabe, daß ein Stoff in einem Lösungsmittel unlöslich ist, ist nicht vom streng wissenschaftlichen, sondern vom praktischen Standpunkt aus zu verstehen.

6. Über die Rückstände, die beim Verdunsten, Verdampfen oder Verbrennen der Stoffe hinterbleiben müssen oder dürfen, sind nach Möglichkeit zahlenmäßige Bestimmungen getroffen worden. Nur wenn, um einen wägbaren Rückstand zu erhalten, unverhältnismäßig große Mengen des zu untersuchenden Arzneimittels hätten in Arbeit genommen werden müssen, ist der Ausdruck „kein wägbarer Rückstand“ gebraucht worden. Als nicht wägbare soll mit Rücksicht auf die dem Apotheker zur Verfügung stehende Wage eine Menge von weniger als 0,001 g angesehen werden.

7. Die Angaben über das spezifische Gewicht gelten, sofern nichts anderes angegeben ist, für die Temperatur von  $15^{\circ}$ , und sind, wenn nichts anderes erwähnt ist, auf destilliertes Wasser von  $15^{\circ}$  bezogen.

8. Die Temperaturangaben beziehen sich durchweg auf das hundertteilige Thermometer. Unter Zimmertemperatur ist eine Temperatur von  $15^{\circ}$  bis  $20^{\circ}$  verstanden.

9. Unter einem Wasserbade ist, wenn nicht im Einzelfalle die Temperatur des Wassers vorgeschrieben ist, ein Wasserbad mit siedendem Wasser zu verstehen. An Stelle des Wasserbades kann ein Dampfbad benutzt werden, bei dem etwa  $100^{\circ}$  heißer Wasserdampf zur Verwendung gelangt.

10. Die Angaben über die Drehung des polarisierten Lichtstrahls beziehen sich auf Natriumlicht und, wenn nichts anderes angegeben ist, auf eine Temperatur von  $20^{\circ}$ . Bei den ätherischen Ölen handelt es sich um den unmittelbar abgelesenen Drehungswinkel im 100 mm Rohr  $\alpha_D^{20}$ , bei Kampfer, Kampfersäure, Scopolaminhydrobromid und Zucker um die spezifische Drehung  $[\alpha]_D$ .

11. Die mikroskopischen Größenbestimmungen sind in  $\mu$ ,  $1 \mu = \frac{1}{1000}$  mm, angegeben.

12. Das Maß der Zerkleinerung ist in der Weise bestimmt, daß

grob zerschnittene Drogen mittels eines Siebes von 4 mm Maschenweite (Nr. 1),

mittelfein zerschnittene Drogen mittels eines Siebes von 3 mm Maschenweite (Nr. 2),

fein zerschnittene Drogen mittels eines Siebes von 2 mm Maschenweite (Nr. 3),

grob gepulverte Arzneimittel mittels eines Siebes von annähernd 0,75 mm Maschenweite (Nr. 4),

mittelfein gepulverte Arzneimittel mittels eines Siebes von annähernd 0,30 mm Maschenweite (Nr. 5),

fein gepulverte Arzneimittel mittels eines Siebes von annähernd 0,15 mm Maschenweite (Nr. 6)

hergestellt sein müssen.

Die bei der Herstellung der zerschnittenen Drogen entstehenden feineren Teile sind zu entfernen, wenn die zerschnittenen Drogen als solche abgegeben werden oder zur Bereitung von Teemischungen Verwendung finden. Werden die zerschnittenen Drogen zur Herstellung pharmazeutischer Zubereitungen mit einem Lösungsmittel ausgezogen, so dürfen die feineren Teile nicht entfernt werden, sofern nicht etwas anderes bestimmt ist. Bei der Herstellung der Pulver in den verschiedenen Feinheitsgraden sind die Arzneimittel unter möglichster Vermeidung zuweit-

gehender Zerkleinerung restlos in die vorgeschriebene Korngröße zu bringen; die dabei entstehenden feineren Teile dürfen ebenso wie die beim Zerquetschen von Drogen entstehenden feinen Teile nicht entfernt werden.

13. Zur Abzählung von Tropfen ist der im Brüsseler Übereinkommen vereinbarte Normal-Tropfenzähler zu verwenden, der 20 Tropfen destilliertes Wasser im Gewicht von 1 g bei einer Temperatur von 15° liefern soll.

14. Bei der Anfertigung von pharmazeutischen Zubereitungen, z. B. der Extrakte, Teegemische, Salben, Tinkturen usw., sind, sofern nicht besondere Vorschriften hierfür gegeben sind, die in dem betreffenden allgemeinen Artikel gegebenen Anweisungen zu befolgen.

15. Die Sterilisation von Gefäßen, Arzneien und Verbandstoffen ist nach den Regeln der bakteriologischen Technik unter Berücksichtigung der Eigenschaften des zu sterilisierenden Gegenstandes auszuführen.

### Untersuchungsverfahren.

16. Die Untersuchungen der Arzneimittel sind an Durchschnittsproben vorzunehmen, die durch sorgfältiges Mischen der Gesamtmenge des zu untersuchenden Arzneimittels hergestellt wurden.

17. Die chemischen Untersuchungen sind, soweit anderes nicht bestimmt ist, in Probierrohren von ungefähr 20 mm Weite auszuführen. Für die einzelnen Untersuchungen sind, soweit im Einzelfalle keine andere Vorschriften gegeben sind, 10 cm der zu prüfenden Flüssigkeit oder Lösung zu verwenden.

18. Die volumetrischen Lösungen sind vor dem Gebrauche nach den Regeln der Maßanalyse auf ihren jeweiligen Wirkungswert zu prüfen. Bei geringen Abweichungen von dem vorgeschriebenen Gehalte dürfen diese Lösungen zu den Prüfungen benutzt werden, sofern die ermittelten Abweichungen auf den Vorratsflaschen unter Angabe des Datums der letzten Prüfung vermerkt und bei der Berechnung berücksichtigt werden. Die Verwendung geeichter Meßgefäße bei den maßanalytischen Bestimmungen erübrigt sich, wenn der Apotheker diese Gefäße nach den hierfür üblichen Regeln selbst geprüft hat und die etwaigen Fehler bei den Berechnungen berücksichtigt.

19. Sind bei den maßanalytischen Bestimmungen die zu untersuchenden Stoffe in Weingeist oder Äther zu lösen,

so ist das Lösungsmittel vor seiner Verwendung zunächst zu neutralisieren, wobei der Indicator zu benutzen ist, der für die Untersuchung selbst vorgeschrieben ist.

20. Für die Gehaltsbestimmungen sind die Drogen, sofern nicht etwas anderes vorgeschrieben ist, in lufttrockenem Zustande zu verwenden. Die für den Gehalt an wirksamen Stoffen aufgestellten Forderungen gelten sowohl für die unzerkleinerten als auch für die gepulverten Drogen.

21. Die Bestimmung des Schmelzpunktes:

a) Bei allen Stoffen mit Ausnahme von Fetten und fettähnlichen Stoffen wird die Bestimmung des Schmelzpunkts in einem dünnwandigen, am unteren Ende zugeschmolzenen Glasröhrchen von höchstens 1 mm lichter Weite ausgeführt. In dieses bringt man so viel von der feingepulverten, vorher in einem Exsiccator über Schwefelsäure und, wenn nichts anderes vorgeschrieben ist, wenigstens 24 Stunden lang getrockneten Substanz, daß sich nach dem Zusammenrütteln ein auf dem Boden des Röhrchens 2 bis höchstens 3 mm hoch stehende Schicht bildet. Das Röhrchen wird hierauf an einem geeigneten Thermometer derart befestigt, daß die Substanz sich in gleicher Höhe mit dem Quecksilbergefaß des Thermometers befindet. Darauf wird das Ganze in ein etwa 15 mm weites und etwa 30 cm langes Probierrohr gebracht, in dem sich eine etwa 5 cm hohe Schwefelsäureschicht befindet. Das obere, offene Ende des Schmelzröhrchens muß aus der Schwefelsäureschicht herausragen. Das Probierrohr setzt man in einen Rundkolben ein, dessen Hals etwa 3 cm weit und etwa 20 cm lang und dessen Kugel einen Rauminhalt von etwa 80 bis 100 ccm hat. Die Kugel enthält so viel Schwefelsäure, daß nach dem Einbringen des Probierrohrs die Schwefelsäure etwa  $\frac{2}{3}$  des Halses anfüllt. Die Schwefelsäure wird ohne Verwendung eines Drahtnetzes erwärmt und die Temperatur von  $10^{\circ}$  unterhalb des zu erwartenden Schmelzpunktes ab so langsam gesteigert, daß zur Erhöhung um  $1^{\circ}$  mindestens  $\frac{1}{2}$  Minute erforderlich ist. Die Temperatur, bei der die undurchsichtige Substanz durchsichtig wird und zu durchsichtigen Tröpfchen zusammenfließt, ist als der Schmelzpunkt anzusehen.

b) Zur Bestimmung des Schmelzpunkts der Fette und fettähnlichen Stoffe wird das geschmolzene Fett in ein an beiden Enden offenes, dünnwandiges Glasröhrchen von  $\frac{1}{2}$  bis 1 mm lichter Weite von U-Form aufgesaugt, so daß die Fettschicht in beiden Schenkeln gleich hoch steht. Das mit dem Fett beschickte

Gläseröhren wird 2 Stunden lang auf Eis oder 24 Stunden lang bei 10° liegen gelassen, um das Fett völlig zum Erstarren zu bringen. Darauf wird es an einen geeigneten Thermometer derart befestigt, daß das Fettsälchen sich in gleicher Höhe mit dem Quecksilbergefaß des Thermometers befindet. Das Ganze wird in ein etwa 3 cm weites Probierrohr, in dem sich die zur Erwärmung dienende Flüssigkeit (ein Gemisch von Glycerin und Wasser zu gleichen Teilen) befindet, hineingebracht und die Flüssigkeit erwärmt. Die oberen, offenen Enden des Schmelzröhrchens müssen aus der Flüssigkeitsschicht herausragen. Das Erwärmen muß, um jedes Überhitzen zu vermeiden, sehr langsam vorgenommen werden. Die Temperatur, bei der das Fettsälchen vollkommen klar und durchsichtig geworden ist, ist als der Schmelzpunkt anzusehen.

22. Zur Bestimmung des Erstarrungspunkts werden etwa 10 g des zu untersuchenden Stoffs in einem Probierrohr, in dem sich ein geeigneter Thermometer befindet, vorsichtig geschmolzen. Durch Eintauchen in Wasser, dessen Temperatur etwa 5° niedriger als der zu erwartende Erstarrungspunkt ist, wird die Schmelze auf etwa 2° unter dem Erstarrungspunkt abgekühlt und darauf durch Rühren mit dem Thermometer, nötigenfalls durch Einimpfen eines kleinen Krystalls des zu untersuchenden Stoffes, zum Erstarren gebracht. Der während des Erstarrens beobachtete höchste Stand der Quecksilbersäule ist als der Erstarrungspunkt anzusehen.

23. Zur Bestimmung des Siedepunkts kommen zwei verschiedene Verfahren zur Anwendung:

a) Soll durch die Untersuchung lediglich die Identität eines Arzneimittels festgestellt werden, so bedient man sich des zum Bestimmen des Schmelzpunkts unter 21a beschriebenen Apparats, indem man an den Thermometer in der gleichen Weise, wie oben beschrieben, ein dünnwandiges, an dem einen Ende zugeschmolzenes Gläseröhren von 3 mm lichter Weite befestigt, und in dieses 1 bis 2 Tropfen der zu untersuchenden Flüssigkeit sowie — zur Verhütung des Siedeverzugs — ein unten offenes Capillarröhren gibt, das in einer Entfernung von 2 mm vom eintauchenden Ende eine zugeschmolzene Stelle besitzt. Man verfährt alsdann weiter wie bei der Bestimmung des Schmelzpunkts. Die Temperatur, bei der aus der Flüssigkeit eine ununterbrochene Reihe von Bläschen aufzusteigen beginnt, ist als der Siedepunkt anzusehen.

b) Soll durch die Bestimmung des Siedepunkts der Reinheitsgrad eines Stoffes festgestellt werden, so sind wenigstens 50 ccm des Stoffes aus einem Siedekölbchen von 75 bis 80 ccm Rauminhalt zu destillieren. Das Quecksilbergefaß des Thermometers muß sich 1 cm unterhalb des Abflußrohres befinden. In die Flüssigkeit ist zur Verhütung des Siedeverzugs vor dem Erhitzen ein kleines Stück eines Tonscherbens zu geben; das Erhitzen ist in einem Luftbade vorzunehmen. Fast die gesamte Flüssigkeit muß innerhalb der im Einzelfalle aufgestellten Temperaturgrenze überdestillieren; Vorlauf und Rückstand dürfen nur ganz gering sein.

24. Der beim Verbrennen hinterbleibende Rückstand wird in folgender Weise ermittelt:

Eine dem Einzelfalle angemessene Menge Substanz wird in einem ausgeglühten und gewogenen Tiegel durch eine mäßig starke Flamme zunächst verkohlt und dann verascht. Um die Verbrennung der Hauptmenge der Kohle zu beschleunigen, wird die Flamme mehrmals für kurze Zeit unter dem Tiegel entfernt. Wird durch fortgesetztes, mäßiges Erhitzen eine weitere oder völlige Veraschung nicht erreicht, so wird die Kohle mit heißem Wasser übergossen und der gesamte Tiegelinhalt durch ein Filter von bekanntem Aschengehalt filtriert. Das Filter wird mit möglichst wenig Wasser nachgewaschen, mit dem darauf verbliebenen Rückstand in den Tiegel gebracht, darin getrocknet und verascht. Sobald keine Kohle mehr sichtbar und der Tiegel erkaltet ist, wird das Filtrat und das zum Nachspülen des Filters benutzte Waschwasser in dem Tiegel auf dem Wasserbade nach Zusatz von etwas Ammoniumcarbonatlösung eingedampft. Der nunmehr verbliebene Rückstand wird nochmals kurze Zeit schwach geglüht und nach dem Erkalten des Tiegels gewogen. Von dem ermittelten Gewicht ist der Aschengehalt des Filters abzuziehen.

25. Bestimmung von Säuregrad, Säurezahl, Verseifungszahl und Esterzahl.

a) Unter Säuregrad eines Fettes versteht man die Anzahl Kubikzentimeter Normal-Kalilauge, die notwendig ist, um die in 100 g Fett vorhandene freie Säure zu neutralisieren.

Zur Bestimmung der freien Säure werden 5 bis 10 g Fett in 30 bis 40 ccm einer säurefreien Mischung gleicher Raumteile Alkohol und Äther gelöst und mit  $\frac{1}{10}$  Normal-Kalilauge unter Zusatz von 1 ccm Phenolphthaleinlösung als Indicator titriert. Sollte während der Titration ein Teil des Fettes sich ausscheiden, so muß von dem Lösungsgemisch von neuem zugesetzt werden.

Beispiel: Angenommen, es seien 5,07 g Schweineschmalz angewendet und zur Titration 0,9 ccm  $\frac{1}{10}$  Normal-Kalilauge (= 0,09 ccm Normal-Kalilauge) verbraucht worden, so berechnet sich der Säuregrad nach dem Ansatz  $\frac{0,09 \cdot 100}{5,07} = 1,78$ .

b) Die Säurezahl gibt an, wieviel Milligramm Kaliumhydroxyd notwendig sind, um die in 1 g Wachs, Harz oder Balsam vorhandene freie Säure zu neutralisieren. Die Bestimmung wird nach den bei den einzelnen Artikeln gegebenen Vorschriften ausgeführt.

Beispiel: Angenommen, es wurde 1 g Kopaivabalsam angewendet und es wurden zur Neutralisation der freien Säure 2,8 ccm weingeistige  $\frac{1}{2}$  Normal-Kalilauge (1 ccm = 28,055 mg Kaliumhydroxyd) verbraucht, so berechnet sich die Säurezahl nach dem Ansatz:  $\frac{2,8 \cdot 28,055}{1} = 78,55$ .

c) Unter Verseifungszahl versteht man die Anzahl Milligramm Kaliumhydroxyd, die zur Bindung der in 1 g Fett, Öl, Wachs oder Balsam enthaltenen freien Säure und zur Zerlegung der Ester erforderlich sind.

Die Bestimmung der Verseifungszahl wird, sofern bei einzelnen Artikeln nicht besondere Vorschriften gegeben sind, in folgender Weise ausgeführt:

Man wägt 1 bis 2 g des zu untersuchenden Stoffes in einem Kölbchen aus Jenaer Glas von 150 ccm Inhalt ab, setzt 25 ccm weingeistige  $\frac{1}{2}$  Normal-Kalilauge hinzu, verschließt das Kölbchen mit einem durchbohrten Kork, durch dessen Öffnung ein 75 cm langes Kühlrohr aus Kaliglas führt. Man erhitzt die Mischung auf dem Wasserbade 15 Minuten lang zum schwachen Sieden. Um die Verseifung zu vervollständigen, mischt man den Kolbeninhalt durch öfteres Umschwenken, jedoch unter Vermeidung des Verspritzens an den Kork und an das Kühlrohr. Man titriert die vom Wasserbad genommene, noch heiße Seifenlösung nach Zusatz von 1 ccm Phenolphthaleinlösung sofort mit  $\frac{1}{2}$  Normal-Salzsäure zurück (1 ccm  $\frac{1}{2}$  Normal-Salzsäure = 0,028055 g Kaliumhydroxyd).

Bei jeder Versuchsreihe sind mehrere blinde Versuche in gleicher Weise, aber ohne Anwendung des betreffenden Stoffes auszuführen, um den Wirkungswert der weingeistigen Kalilauge gegenüber der  $\frac{1}{2}$  Normal-Salzsäure festzustellen.

Beispiel: Angenommen, es seien angewendet 1,562 g Öl, die zur Verseifung zugesetzten 25 cem weingeistige Kalilauge entsprächen 23,5 cem  $\frac{1}{2}$  Normal-Salzsäure, und es seien 12,8 cem  $\frac{1}{2}$  Normal-Salzsäure zur Neutralisation des nach der Verseifung noch vorhandenen freien Kaliumhydroxyds erforderlich gewesen. Demnach ist eine  $23,5 - 12,8 = 10,7$  cem  $\frac{1}{2}$  Normal-Salzsäure entsprechende Menge Kaliumhydroxyd zur Verseifung des angewendeten Öles erforderlich gewesen. Die Verseifungszahl be-

rechnet sich daher nach dem Ansatz:  $\frac{10,7 \cdot 28,05}{1,562} = 192,5$ .

d) Die Esterzahl gibt an, wieviel Milligramm Kaliumhydroxyd zur Verseifung der in 1 g ätherischem Öle oder Wachs vorhandenen Ester erforderlich sind.

Die Esterzahl ergibt sich somit als Differenz zwischen Verseifungs- und Säurezahl.

Die Bestimmung der Esterzahl erfolgt nach der im Einzelfalle gegebenen Vorschrift.

26. Die Jodzahl gibt an, wieviel Teile Jod von 100 Teilen eines Fettes oder Öles unter den Bedingungen des nachstehenden Verfahrens gebunden werden.

Zur Bestimmung der Jodzahl bringt man das geschmolzene Fett oder das Öl, und zwar bei Hammeltalg und Kakaobutter 0,8 bis 1 g, bei Schweineschmalz 0,6 bis 0,7 g, bei Erdnußöl, Mandelöl, Olivenöl und Sesamöl 0,3 bis 0,4 g, bei Lebertran und Leinöl 0,15 bis 0,18 g in eine mit eingeriebenem Glasstopfen verschlossene Glasflasche von 250 cem Inhalt, löst das Fett oder Öl in 15 cem Chloroform und läßt 30 cem einer mindestens 48 Stunden vor dem Gebrauche hergestellten Mischung gleicher Raumteile weingeistiger Jodlösung und weingeistiger Quecksilberchloridlösung zufließen, wobei man die Pipette bei jedem Versuche in genau gleicher Weise entleert. Ist die Flüssigkeit nach dem Umschwenken nicht völlig klar, so wird noch etwas Chloroform zugefügt. Tritt binnen kurzer Zeit fast vollständige Entfärbung der Flüssigkeit ein, so muß man noch Jodquecksilberchloridmischung zusetzen. Die Jodmenge muß so groß sein, daß noch nach 2 Stunden die Flüssigkeit stark braun gefärbt erscheint. Nach dieser Zeit ist die Reaktion beendet. Bei Leinöl und Lebertran muß die Reaktionsdauer auf 18 Stunden ausgedehnt werden. Die Bestimmungen sind bei Zimmertemperatur und unter Vermeidung direkten Sonnenlichts auszuführen.



Man versetzt dann die Mischung mit 15 ccm Kaliumjodidlösung, schwenkt um und fügt 100 ccm Wasser hinzu. Scheidet sich hierbei ein roter Niederschlag aus, so war die zugesetzte Menge Kaliumjodidlösung ungenügend und muß durch Zusatz einer weiteren Menge erhöht werden. Man läßt nun unter häufigem Schütteln so lange  $\frac{1}{10}$  Normal-Natriumthiosulfatlösung zufließen, bis die wässrige Flüssigkeit und die Chloroformschicht nur noch schwach gefärbt sind. Alsdann wird unter Zusatz von Stärkelösung zu Ende titriert. Mit jeder Bestimmung ist zugleich ein blinder Versuch in gleicher Weise, aber ohne Anwendung eines Fettes oder Öles zur Feststellung des Wirkungswertes der Jodquecksilberchloridmischung auszuführen. Bei Leinöl und Lebertran ist sowohl bei Beginn als auch am Ende der Bestimmung ein blinder Versuch auszuführen und der Berechnung des Wirkungswertes der Jodquecksilberchloridmischung das Mittel dieser beiden Versuche zugrunde zu legen.

Der Berechnung der Jodzahl ist der im blinden Versuche ermittelte Wirkungswert der Jodquecksilberchloridmischung zugrunde zu legen.

Beispiel: Angenommen, es seien 0,605 g Schweineschmalz und 30 ccm Jodquecksilberchloridmischung angewendet worden. Bei dem blinden Versuche seien zur Titration des Jods 45,5 ccm, bei der Bestimmung selbst 18,7 ccm  $\frac{1}{10}$  Normal-Natriumthiosulfatlösung verbraucht worden. Es ist somit die 26,8 ccm  $\frac{1}{10}$  Normal-Natriumthiosulfatlösung entsprechende Menge Jod = 0,3402 g (1 ccm  $\frac{1}{10}$  Normal-Natriumthiosulfatlösung = 0,012692 g Jod, Stärkelösung als Indicator) von der angewendeten Menge Schweineschmalz gebunden worden. Es berechnet sich also im vorliegenden Falle für das Schweineschmalz die Jodzahl

$$\frac{0,3402 \cdot 100}{0,605} = 56,23.$$