

Literaturverzeichnis.

¹ *Oestermann*, Mschr. Textilind. **1928**, 162. — ² *Levecke, H.*, Die Selbstentzündung von Fetten, Ölen und Wachsen, ihre Verhütung und Ermittlung. Schleswig-Holsteinische Landesbrandkasse Kiel 1939. (Dasselbst zahlreiche weitere Schrifttumshinweise.) — ³ *Christoph, H. M.*, dtsh. Forschgsinst. Textilind. Dresden **54**, H. 3 (1939). (Dasselbst eine sehr ausführliche Schrifttumszusammenstellung.) — ⁴ *Holde, D.*, Kohlenwasserstofföle und Fette sowie die ihnen chemisch und technisch nahestehenden Stoffe. Berlin: Julius Springer 1933. 7. Aufl. S. 334. — ⁵ *Vintilescu u. Popescu, J.* Pharmarcie **12**, 318 (1915) — Apoth.-Ztg **31**, 115 (1916). — *Prescher, Z.* Unters. Lebensmitt. **36**, 162 (1918). — ⁶ *Specht, W.*, Z. angew. Chem. **50**, 155 (1937). — ⁷ *Täufel, K., P. Sadler u. F. K. Russow*, Z. angew. Chem. **44**, 873 (1931).

Aussprache zu den Vorträgen von Klauer und Scholtz über Selbstentzündung.

Herr *Specht*-Breslau äußert sich skeptisch zur Frage der Selbstentzündung von Gerstenspreu. Der Tatortbefund beweist allerdings die Selbstentzündung, wenn alle anderen Zündungsmöglichkeiten auszuschließen sind.

Herr *Merkel*-München berichtet, daß der Gerichtskemiker *Sedlmeyer*-München bei einem Brandfall ähnliche mehrfache Herde von Selbstentzündung und beginnender Verkohlung in gelagerter Gerste nachgewiesen habe.

(Aus der chemischen Abteilung des Institutes für gerichtliche Medizin der Universität Wien. — Direktor: Prof. Dr. *Philipp Schneider*.)

Die absorptionspektrographische Untersuchung von Arzneimitteln.

Von

Dipl.-Ing. Dr. **Franz X. Mayer**.

Mit 4 Textabbildungen.

In der forensischen Chemie sieht sich der Analytiker oft vor die Untersuchung von Arzneimitteln gestellt, wobei außer der Identifizierung des Präparates auch die Beantwortung der Frage bezüglich seiner quantitativen Zusammensetzung bzw. seiner Übereinstimmung z. B. mit den Angaben eines Rezeptes verlangt wird.

Die an sich schwierige Identifizierung eines Arzneimittels, die an die Fähigkeiten des Untersuchers hinsichtlich der Beherrschung der vielseitigen analytischen Hilfsmittel größte Anforderungen stellt, wird besonders durch die meist geringen Mengen der zu untersuchenden Substanz sowie durch das häufige Verlangen nach schnellster Erledigung weiter sehr erschwert.

Hier hat sich nun die Anwendung von auf physikalischen Grundlagen aufgebauter Analysenverfahren in vielen Fällen als sehr zweck-

mäßig und erfolgversprechend erwiesen. Vor allem erfreuen sich die optischen Methoden und von diesen wieder die Spektralanalyse in ihren beiden Formen, der Emissions- und Absorptionsanalyse, einer stetig zunehmenden Anwendung, führten sie doch auf vielen Gebieten zur Ausarbeitung ganz neuer und exakter Untersuchungsverfahren.

Für die Untersuchung auf anorganische Bestandteile, wie z. B. Metalle, gestattet die Emissionsspektralanalyse mit einer einzigen Aufnahme bei geringstem Materialverbrauch in kürzester Zeit die Durchführung einer Vollanalyse. Hierbei gibt das erhaltene Spektrogramm dem Geübten bereits Aufschlüsse über die ungefähre mengenmäßige Verteilung der einzelnen vorhandenen Stoffe. Desgleichen lassen sich bei Anwendung geeigneter Versuchsbedingungen auch quantitative Bestimmungen rasch und eindeutig ausführen. Um ein Beispiel aus einem allerdings anderen Gebiet zu bringen, sei angeführt, daß wir bei der spektralanalytischen Bestimmung des Thalliums im Harn unter gleichzeitiger Aufnahme von Vergleichslösungen bekannter Konzentrationen und photometrischer Auswertung des Schwärzungsverhältnisses der Thalliumlinie bei $\lambda = 3776 \text{ \AA}$ und einer Silberlinie aus zugesetzten Silberlösungen, Ergebnisse erzielten, die mit den nach dem Verfahren von *Fridli*² gewonnenen Werten sehr gut übereinstimmten. Bezüglich der emissionsspektralanalytischen Methoden und ihrer Abwandlungen für spezielle Untersuchungsfälle sei auf das einschlägige Schrifttum verwiesen^{3, 4, 5, 6, 7, 9, 10, 11, 13}.

Liegen zur Untersuchung Präparate organischer Natur vor, wie dies meist der Fall ist, so führt in vielen Fällen die Anwendung der Absorptionsmethode zum Ziele.

Die meisten organischen Körper zeigen unter Verwendung geeigneter Lösungsmittel im ultravioletten Strahlengebiet mehr oder minder ausgeprägte Absorptionskurven, die für die einzelnen Stoffe charakteristisch sind und in ihrer Deutung dem Werte von physikalischen Konstanten gleichkommen. Da die Lichtabsorption ganz bestimmten Gesetzen unterliegt, geben diese Extinktionskurven nicht nur Aufschluß über die Natur des untersuchten Stoffes und seinen molekularen Aufbau, sondern sie ermöglichen auch die Durchführung quantitativer Bestimmungen. Hinsichtlich der Gesetze über die Lichtabsorption sowie über die apparative Durchführung solcher Untersuchungen sei auch hier auf das reichlich vorliegende Schrifttum verwiesen^{1, 8, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 19}.

Was nun die quantitative Absorptionsspektralanalyse betrifft, so kann diese sowohl direkt als auch indirekt unter Verwendung von Vergleichsproben ausgeführt werden.

Bei dem Vorhandensein nur eines Stoffes ist die Durchführung einer direkten quantitativen Bestimmung verhältnismäßig einfach. Die zu suchende Konzentration ergibt sich bei geeigneter Wahl des Para-

meters im Prinzip aus dem Abstand der Kurve einer Lösung des Stoffes mit bekannter Konzentration von der einer Lösung mit unbekanntem Gehalt. Sind hingegen zwei oder mehrere Stoffe nebeneinander vorhanden, so lassen sich unter der Voraussetzung, daß die einzelnen Substanzen weder untereinander noch mit dem Lösungsmittel reagieren, bei der direkten Analyse die einzelnen Bestandteile der Mischung aus der Summenkurve berechnen, wobei für die Ausführung der mathematischen Trennung besonders geeignete Kurvenpunkte oder Teilstücke der Summenkurve zu wählen sind. Aus einer einfachen Überlegung ergibt sich, daß die Berechnung bei so vielen Wellenlängen angesetzt werden muß, als Einzelbestandteile in der Mischung vorhanden sind. Es muß aber darauf hingewiesen werden, daß die Durchführung solcher Analysen die Vornahme zahlreicher Versuche und Beleganalysen bedingt.

Die indirekte Analyse eignet sich vor allem für die Untersuchung von Stoffgemischen, wenn es darauf ankommt, in kurzer Zeit sowohl über die Identität als auch über die quantitativen Verhältnisse Aufschluß zu erhalten, ohne daß zum Zeitpunkt der Untersuchung genaue Kenntnisse über die Möglichkeit einer quantitativen mathematischen Ermittlung der Einzelbestandteile aus der Summenkurve vorliegen. Sind durch die qualitative chemische Analyse die Einzelbestandteile der Mischung festgestellt worden und kann aus irgendwelchen Angaben auf ihre mutmaßliche Zusammensetzung geschlossen werden, so lassen sich quantitative Ergebnisse derart gewinnen, daß man gleiche Mengen der Probe und einer Vergleichsmischung in den gleichen Teilen des entsprechenden Lösungsmittels löst und von beiden Lösungen das Absorptionsspektrogramm aufnimmt. Lassen sich die beiden erhaltenen Extinktionskurven sowohl hinsichtlich ihrer Form als auch hinsichtlich ihrer Lage im Achsenkreuz vollkommen zur Deckung bringen, so ist hiermit der Beweis erbracht, daß die untersuchte Probe in ihrer Zusammensetzung mit der der Vergleichsprobe übereinstimmt. Würde die Zusammensetzung nicht die gleiche sein, so müßte sich dies in einer Verschiedenheit in der Form der Absorptionskurven ausdrücken. Weiter läßt sich sofort entnehmen, ob noch andere Substanzen als bei der qualitativen Analyse gefunden wurden, vorhanden sind. Stoffe, die im U.-V.-Gebiet eine Lichtabsorption zeigen, würden sich sofort durch einen Unterschied in der Kurvenform verraten, während das Vorhandensein von Stoffen ohne Absorptionseigenschaften, wie z. B. viele anorganische Verbindungen bei Einhaltung gleicher Ausgangskonzentrationen an der unterschiedlichen Lage der Kurven im Achsenkreuz erkennbar wäre.

Wir haben die indirekte Absorptionsanalyse in vielen Fällen, wo vor allem auf sehr rasche Erledigung der Untersuchung Wert gelegt

wurde, mit gutem Erfolg angewendet. Dies soll an einigen Beispielen unseres reichen Untersuchungsmateriales dargelegt werden.

In einem Falle erhielten wir vom Gericht 10 Päckchen zu je 1 g eines Mischpulvers und ein Rezept mit dem Vermerk eingesandt, die Pulver daraufhin zu untersuchen, ob sie in ihrer Zusammensetzung mit den Angaben des Rezeptes übereinstimmen, da die Vermutung bestand, daß dem Apotheker bei der Bereitung ein Versehen unterlaufen sei.

Nach den Angaben des Rezeptes sollte die Probe folgende Bestandteile enthalten:

Amidopyrin	0,30
Phenacetin	0,30
Pulv. antineuralg.	0,40
Antipyrin. Coff. citr.	0,10

Das in der ärztlichen Verschreibung angeführte Pulv. antineuralg. besteht nach den Angaben des Wiener Medizinalkalenders 1937 aus 1 T. Amidopyrin, 2 T. Phenacetin und 1 T. Coffein. Umgerechnet in Prozente ergibt sich unter Berücksichtigung dieser Angaben folgende Zusammensetzung des Mischpulvers an wirksamen Bestandteilen:

Amidopyrin	36,5%
Phenacetin	45,5%
Antipyrin	8,1%
Coffein	9,9%

wobei die in dem Schmelzprodukt Antipyrin. Coff. citr. enthaltenen Anteile an Antipyrin und an Coffein den gleichnamigen Bestandteilen des Mischpulvers zugezählt sind.

Die Beantwortung der uns gestellten Frage bedingt nun zwangsläufig eine quantitative Untersuchung einer entsprechenden Anzahl der einzelnen Pulverpäckchen. Eine rein chemische Lösung des Problems gestaltet sich zumindest sehr langwierig und schwierig, da zur Trennung der einzelnen Bestandteile eigentlich nur die Ausnützung der unterschiedlichen Löslichkeit in verschiedenen Agenzien bzw. die fraktionierte quantitative Krystallisation herangezogen werden kann. Wir haben uns daher nach den Angaben des Rezeptes eine Vergleichsprobe gemischt und von dieser sowie von dem Inhalt einer Anzahl der Pulverpäckchen je 0,1 g im 100 ccm 96 Vol.-proz. Alkohol gelöst und von diesen Lösungen die Absorptionsspektren aufgenommen. Die Auswertung der einzelnen Extinktionskurven, von welchen eine in Abb. 1 wiedergegeben ist, ergab sowohl hinsichtlich der Form als auch hinsichtlich der Lage im Achsenkreuz völlige Übereinstimmung. Hiermit war nach dem Vorgesagten die geforderte Untersuchung, für die nur etwa 4—5 Stunden Arbeitszeit benötigt wurden, auch in quantitativer Hinsicht befriedigend gelöst. Versuche, aus der Summenkurve die

Mengen der einzelnen Bestandteile rechnerisch zu ermitteln, sind mit Erfolg im Gange.

Ein anderes Mal erhielten wir eine kleine, stark beschädigte Tablette mit dem Auftrag zur Untersuchung auf Giftstoffe überwiesen. Nach der allerdings teilweise zerstörten Prägeschrift war zu vermuten, daß es sich um eine „Eu-Med“-Tablette handeln dürfte. Eine Aufnahme des Absorptionsspektrogrammes (s. Abb. 2) der Probe in Verbindung mit dem einer Eu-Med-Probe führte auch hier zu einer raschen und erfolgreichen Erledigung. Bei der chemischen Analyse konnten dann

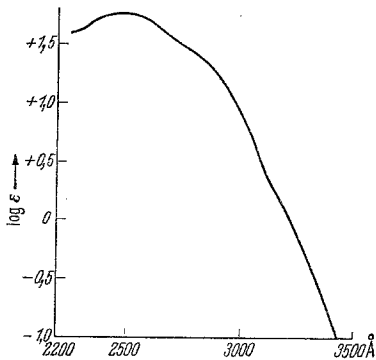


Abb. 1. Pulv. mixt. sine cod. plus Pulv. anti-neuralg. in Alkohol-Konz. 1 g/l.

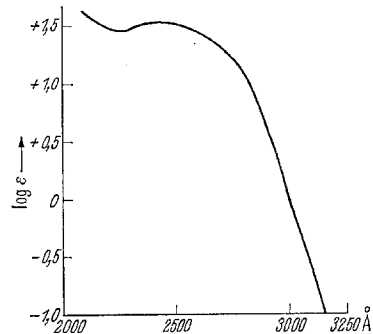


Abb. 2. „Eu-Med“-Tabletten in Wasser-Konz. 1 g/l.

die einzelnen Bestandteile der Eu-Med-Tabletten wie Coffein, Phenacetin, Phenyl dimethylpyrazolon und Dimethylaminophenazon rasch nachgewiesen werden.

Weiter erhielten wir einmal zur Untersuchung ein kleines Fläschchen mit geringen Mengen einer schwach gelb gefärbten Flüssigkeit. Aus dem Aufdruck der dem Fläschchen aufgeklebten Etikette war zu entnehmen, daß es sich bei dem Flüssigkeitsrest vermutlich um „Oktyron liquid.“, einem Präparat der Knoll A.-G., handeln dürfte, das nach den Angaben der „Roten Liste“ eine Verbindung von Methyloctenylamin mit Dimethylaminophenyl dimethylpyrazolon und Zimtsäure enthält. Auch hier führte die Anwendung der Absorptionsspektalanalyse unter Zuhilfenahme einer Vergleichsprobe rasch zum Ziele (s. Abb. 3).

Die bis jetzt geschilderten Fälle betrafen Präparate, die eine mehr oder minder ausgeprägte Summenabsorptionskurve zeigten. An einem Beispiel soll nur dargelegt werden, daß auch für Stoffe, die keine sehr charakteristische Extinktionskurve besitzen, die Lichtabsorption in Verbindung mit chemischen Analysen zu guten Ergebnissen führen kann.

Bei der Untersuchung von Resten einer zerbrochenen Tablette wurde chemisch festgestellt, daß diese Bromural enthielten. Um nun nachzuweisen, um welche Art von Tabletten es sich gehandelt haben

könnte, wurde sowohl von der Probe als auch von „Ergobromin-Tabletten“ (einem Bromuralpräparat) das Absorptionsspektrogramm aufgenommen und ausgewertet.

Bromural hat, wie aus Abb. 4 zu entnehmen ist, keine sehr ausgeprägte Absorptionskurve. Da aber auch hier mit gleichen Konzentrationen gearbeitet wurde und sich die erhaltenen Kurven in ihrer Form und in ihrer Lage im Achsenkreuz völlig zur Deckung bringen ließen, war hiermit der Beweis erbracht, daß es sich bei der vorliegenden Probe um Reste von Ergobromin-Tabletten handelte.

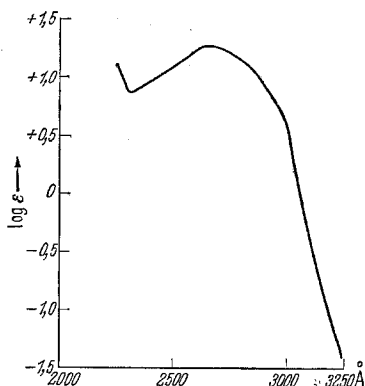


Abb. 3. „Oktyron Liquid.“ in Wasser-Konz. 1 ccm/l.

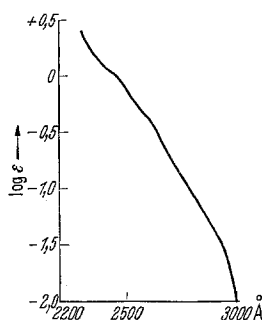


Abb. 4. „Ergobromin“-Tabletten in Wasser-Konz. 1 g/l.

Die Erörterung dieser wenigen Fälle dürfte wohl genügen, um die Anwendung der Absorptionsspektalanalyse bei forensischen Untersuchungen von Arzneimitteln zu rechtfertigen und besonders zu empfehlen, auch dann, wenn sie nur als indirekte Analyse unter Verwendung von Vergleichsproben angewendet werden kann. Allerdings ist es wünschenswert, die bei der Untersuchung von Arzneimittel unter Verwendung der Lichtabsorption gewonnenen Erkenntnisse für direkte Analysen weiter auszubauen, da uns mit diesem Verfahren die Möglichkeit gegeben ist, vor allem in der organischen Chemie viele quantitative Trennungen auf verhältnismäßig einfache Weise vorzunehmen, die sich rein chemisch oft überhaupt nicht oder zumindest nur unter sehr großem Zeit- und Materialaufwand ausführen lassen.

Zum Schluß sei noch darauf hingewiesen, daß die Absorptionsspektalanalyse mit sehr geringen Substanzmengen durchgeführt werden kann, wobei das Untersuchungsmaterial noch für andere Versuche erhalten bleibt.

Zusammenfassung.

Nach einem kurzen Überblick über die verschiedenen Anwendungsmöglichkeiten der Spektralanalyse in der forensischen Chemie wird

vor allem die Eignung der Absorptionsspektralanalyse für die Durchführung von Arzneimitteluntersuchungen hervorgehoben.

Es werden die Extinktionskurven eines Mischpulvers, das an Einzelstoffen Amidopyrin, Antipyridin, Phenacetin und Coffein enthielt, ferner die Kurven von „Eu-Med-Tabletten“, „Oktyron liquid.“ und „Ergobromin-Tabletten“ gebracht und an Hand dieser aus der Praxis des Gerichtschemikers stammenden Beispiele die rasche Durchführung von quantitativen Untersuchungen mit Hilfe der Lichtabsorption erörtert.

Es wird darauf hingewiesen, daß sich die Absorptionsspektralanalyse sowohl als direktes Verfahren aber auch als indirekte Methode für quantitative Untersuchungen anwenden läßt. Bei der direkten Methode werden die Einzelbestandteile aus der Summenkurve des Gemisches mathematisch bestimmt, wobei die Trennung an besonders hierfür geeigneten Kurvenpunkten bzw. Kurvenästen angesetzt werden muß. Bei dem indirekten Verfahren wird gezeigt, wie die Ergebnisse aus dem Vergleich der von der Probe gewonnenen Kurve mit der einer Vergleichsprobe quantitativ ausgewertet werden.

Literaturverzeichnis.

- ¹ Fischer, H., Die physikalische Chemie in der gerichtlichen Medizin. Zürich 1925. — ² Fridli, R., Dtsch. Z. gerichtl. Med. **15**, 478 (1930). — ³ Gerlach, W., u. E. Schweizer, Die chemische Emissionsspektralanalyse. I. Teil. Leipzig 1930. — ⁴ Gerlach, Walther, u. Werner Gerlach, Die chemische Emissionsspektralanalyse. II. Teil. Leipzig 1933. — ⁵ Gerlach, W., u. E. Riedl, Die chemische Emissionsspektralanalyse. III. Teil. Leipzig 1936. — ⁶ Gerlach, W., W. Rollwagen u. R. Intonti, Virchows Arch. **301**, 588 (1938). — ⁷ Gerlach, W., Zeiss-Nachr., III. F. **1939**, H. 1—5, 176. — ⁸ Heilmeyer, L., Medizinische Spektrophotometrie. Jena 1933. — ⁹ Loewe, F., Optische Messungen. Dresden u. Leipzig 1933. — ¹⁰ Loewe, F., Atlas der Analysenlinien der wichtigsten Elemente. Dresden u. Leipzig 1936. — ¹¹ Lundegårdh, H., Die quantitative Spektralanalyse der Elemente. I. u. II. Teil. Jena 1924 u. 1934. — ¹² Luszczak, A., Abh. Hyg. **17**, 1 (1935); **21**, 1 (1936); **22**, 59 (1936). — Wien. med. Wschr. **1936**, Nr 4, 5, 6. — ¹³ Luszczak, A., u. E. Hammer, Abh. Hyg. **12** (1933). — ¹⁴ Mayer, F. X., Mikrochem. **24**, 29 (1938). — ¹⁵ Mayer, F. X., Wien. klin. Wschr. **52**, 495 (1939). — ¹⁶ Mayer, F. X., Dtsch. Z. gerichtl. Med. **32**, 398 (1940). — ¹⁷ Mohler, H., Lösungsspektren. Jena 1937. — ¹⁸ Seith, W., u. K. Rulhhardt, Chemische Spektralanalyse. Berlin 1938. — ¹⁹ Weigert, F., Optische Methoden der Chemie. Leipzig 1927.

Aussprache zum Vortrag Mayer über Arzneimitteluntersuchung.

Herr Specht-Breslau: Der angegebene Untersuchungsweg stellt eine wesentliche Bereicherung der gerichtschemischen Arbeitsmethoden dar.

Herr Klauer-Halle: In manchen Fällen eignet sich auch das Interferometer sehr gut für vergleichende Untersuchungen.