

Papier- und dünnschichtchromatographische Systematik für basische Arzneistoffe

Ernst VIDIC und Ernst KLUG

Institut für Rechtsmedizin der Freien Universität Berlin

Eingegangen am 1. Februar 1975

Systematic Approach for Investigating Basic Drugs by Paper- and Thin-Layer Chromatography

Summary: The systematic approach described for investigating basic (pharmaceutical) drugs with the aid of paper and thin-layer chromatography relies on the principle that the positions of the spots created by a certain substance on various chromatograms in relation to 5 to 7 test substances and developed together with the sample are indicated by a digit code. With a pre-determined sequence of application of the solvents, code numbers are formed by writing down these digits (supplemented by indices), which are characteristic of the components of the mixture. The code numbers are in all cases clearly distinctive even in the case of a large number of different substances (e.g. 300) if the number of appropriately chosen developing solutions is increased to 6. Evaluation of the code numbers can be carried out with tables or with the aid of punch cards.

Zusammenfassung: Im Prinzip besteht die mitgeteilte Systematik der papier- und dünnschichtchromatographischen Untersuchungen von basischen Arzneimitteln darin, daß die Lagen der Flecke einer gesuchten Substanz auf mehreren Chromatogrammen in ihrer Beziehung zu mitentwickelten 5-7 Testsubstanzen durch Zahlen verschlüsselt werden. Bei festgelegter Reihenfolge der Lösungsmittelsysteme ergeben sich durch Aneinanderreihen dieser (mit zusätzlichen Merkmalen versehenen) Zahlen für die Wirkstoffe charakteristische Kennziffern, die auch für eine große Zahl von Wirkstoffen (z.B. 300) in allen Fällen deutliche Unterschiede aufweisen, wenn die Zahl der in geeigneter Weise abgestimmten Laufmittelsysteme auf 6 erhöht wird. Die Auswertung der Kennziffern kann tabellarisch oder mit Hilfe von Lochkarten erfolgen.

Key words: Papier- und Dünnschichtchromatographie - Basische Arzneistoffe - Systematische Analyse

Zur Identifizierung von Arzneimittel-Wirkstoffen hat sich in den mit der Untersuchung von biologischem Material befaßten Laboratorien die Dünnschichtchromatographie (DC) als Orientierung, in manchen Fällen sogar zur endgültigen Feststellung der Wirkstoffe, bewährt. In der Literatur werden zahlreiche Verfahren zur systematischen dünnschichtchromatographischen Untersuchung einzelner Arzneimittelgruppen beschrieben, die das Problem der Identifizierung basischer Wirkstoffe, z.B. auf graphischem Wege durch Darstellung der Verbindungslinien der

Rf-Werte in verschiedenen Lösungsmittelsystemen, zu lösen versuchen (STAHL 1967, GADAMER 1966). Diese und andere auf dem Vergleich der Rf-Werte in verschiedenen Systemen beruhende Verfahren setzen jedoch stets exakt reproduzierbare Rf-Werte voraus, und beziehen sich meist nur auf eine beschränkte Zahl von Stoffen. Die sichere Auswertung eines Analysenergebnisses mit Hilfe von Kurvenscharen ist für erheblich größere Zahlen relevanter Substanzen kaum möglich. Anregungen für eine extensive Erfassung aller relevanten Stoffe durch eine Systematisierung der analytischen Daten wurden neuerdings von R.K. MÜLLER und I. SAUERMAN (1974) gegeben.

Die in der vorliegenden Arbeit vorgeschlagene Systematik für ein sehr breites Spektrum relevanter Verbindungen berücksichtigt vor allem die Erfahrung, daß eine exakte Reproduktion der Rf-Werte dünn-schichtchromatographischer Verfahren auch unter genauester Einhaltung der vorgeschriebenen Arbeitsbedingungen kaum erreichbar ist. Die Gründe hierfür liegen in den unvermeidlichen, wenn auch noch so geringen Schwankungen, der die Entwicklung der Chromatogramme bestimmenden zahlreichen Parameter. Unter den wichtigsten dieser Faktoren sind zu nennen: Temperatur, Reinheitsgrad der Laufmittel, Sättigungsgrad des Dampf-raumes, Wassergehalte der Fließ- und Sorptionsmittel (Kieselgel, Al_2O_3), Schicht-dicke, Körnung und Aktivität des Sorptionsmittels, Substanzmenge und gegensei-tige Beeinflussung der Substanzen in Gemischen, besonders bei sehr unterschied-lichen Mengenverhältnissen u.a.m. Dieses breite Spektrum verschiedenartigster Einflüsse führt dazu, daß sogar in der Hand des gleichen Untersuchers zu ver-schiedenen Zeiten, je nach zufälligen und unerkannten geringfügigen Verschie-bungen im Zusammenwirken der Parameter, deutliche Rf-Verschiebungen vorkommen, die zu irrtümlichen Beurteilungen Anlaß geben können. Wird die DC gar an ver-schiedenen Orten mit Lösungs- und Sorptionsmitteln verschiedener Provenienz vorgenommen, dann ist naturgemäß mit noch wesentlich größeren Abweichungen zu rechnen.

Eine weit bessere Reproduzierbarkeit der Rf-Werte wird bekanntlich dadurch erreicht, daß der jeweils gefundene Wert mit Hilfe einer mitentwickelten Test-substanz korrigiert wird. Dies geschieht durch Multiplikation des jeweiligen Rf-Wertes der Substanz mit dem Quotienten $\frac{\text{Rf-Testsubstanz laut Tabelle}}{\text{Rf-Testsubstanz gefunden}}$ (Gadamer 1966 S. 120). Für jedes Laufmittel werden die Rf-Mittelwerte der Test-substanzen als sog. "Tabellenwerte" durch etwa 10-malige Entwicklung an ver-schiedenen Tagen festgestellt. Auch die Rf-Werte der in die Tabellen aufgenom-menen basischen Arzneistoffe sollten als Mittel aus einigen Bestimmungen ge-wonnen werden, wobei jedesmal eine Umrechnung auf den Normalwert mit Hilfe des jeweils gefundenen Einzelwertes der Testsubstanz vorzunehmen ist.

Durch dieses Vorgehen können zwar irreführende Schwankungen des Rf-Wertes einer zu bestimmenden Substanz weitgehend ausgeschaltet werden, doch wird man nur in seltensten Fällen zur Identifizierung einer Substanz mit nur 2 bis 3 DC das Auskommen finden. Infolge der einfachen und raschen Durchführbarkeit der

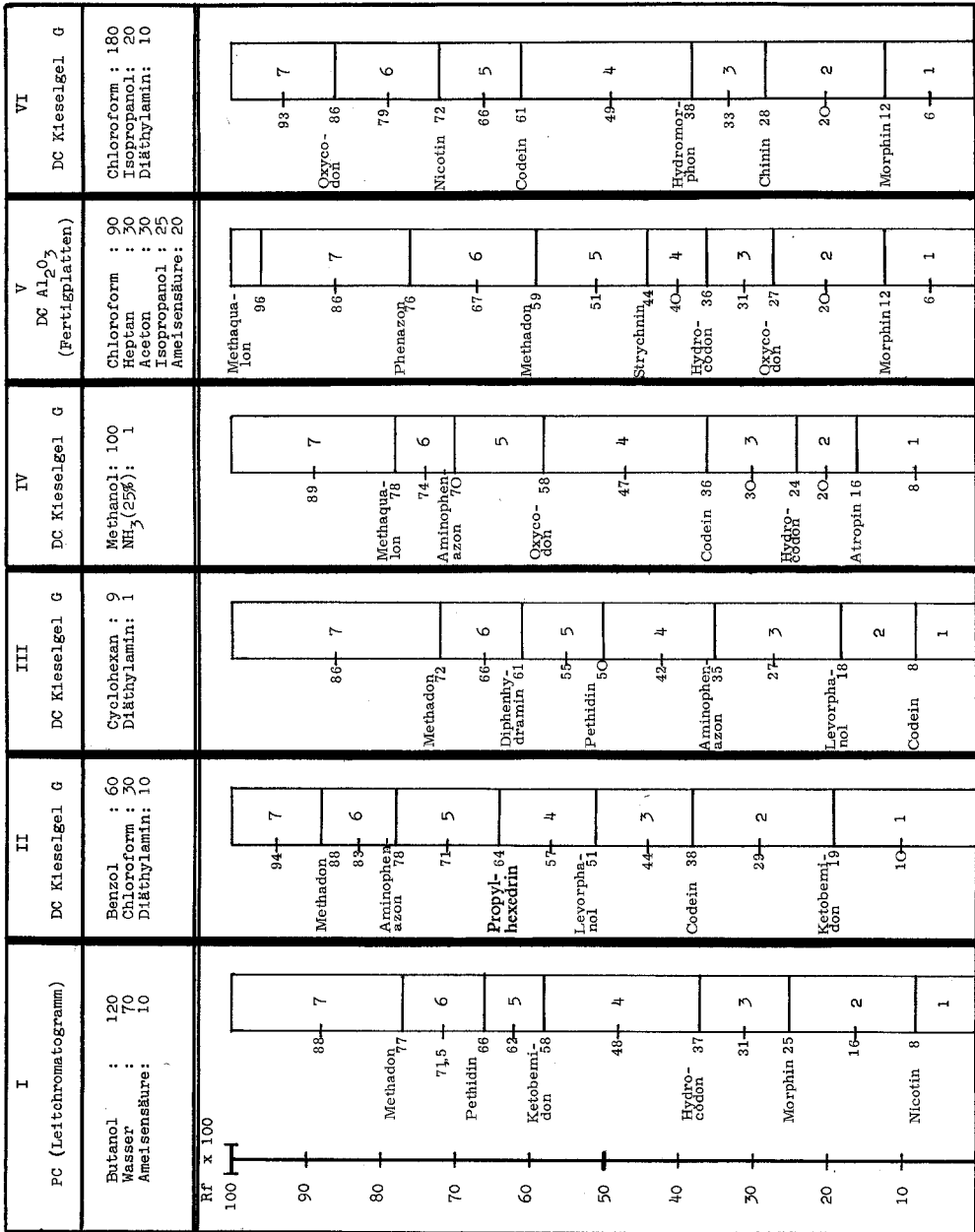


Abb. 1. Chromatographische Systeme mit den zugehörigen Testsubstanzen

Tabelle 1. Ausschnitt aus der Tabelle der Rf-Werte und Kennziffern für 300 basische Wirkstoffe

WIRKSTOFF	PC I		DC II		DC III		DC IV		DC V		DC VI		KENNZIFFER
	KZ ⁺	Rf ⁺⁺	KZ	Rf	KZ	Rf	KZ	Rf	KZ	Rf	KZ	Rf	
Chinin	3'	34	1-	10	0	0	4'	55	2-	20	2	28	3' 1- 0 4' 2- 2
Chinin	3'	34	2,	23	0	0	5,	61	3	36	4,	55	3' 2, 0 5, 3 4'
Codein	3'	34	2	39	1	8	3	36	2	27	4	61	3' 2 1 3 2 4
Dihydrocodein	3'	34	3,	41	2-	13	2	25	3-	30	4'	55	3' 3, 2- 2 3- 4'
Scopolamin	3'	35	3'	47	2,	11	5-	65	2'	22	5,	63	3' 3' 2, 5- 2' 5,
Aminophenazon	3'	34	5	78	3	35	5	70	4	43	6'	81	3' 5 3 5 4 6'
Doxylamin (Base) (Mereprin)	3'	34	5	78	5-	56	4,	43	2'	23	6,	74	3' 5 5- 4, 2' 6,
Hydrocodon	3	37	3'	48	1-	4	2	24	3	36	5-	65	3 3' 1- 2 3 5-
Pholedrin (Veritol)	4.	45	1	19	1-	4	2	24	3-	31	2'	24	4, 1 1- 2 3- 2'
Atropin	4.	46	2-	29	2,	10	1	16	3	36	4,	44	4, 2- 2, 1 3 4,
Dionin	4.	45	3,	41	2,	10	4,	41	3'	34	4	61	4, 3, 2, 4, 3' 4
Procain	4.	44	3	51	1-	4	5'	67	3-	31	5-	66	4, 3 1- 5' 3- 5-
(Novocain)	4.	39	4.	53	2'	17	3,	27	2-	21	5,	64	4, 4, 2' 3, 2- 5,
Chloroquine (Resochin)	4.	44	4.	55	2,	11	2'	22	4	44	5-	66	4, 4, 2, 2' 4 5-
Strychnin	4.	46	5	77	4'	47	4,	40	2'	24	5	72	4, 5 4 4, 2' 5
Dimetinden (Fenistil)	4.	46	6.	80	5'	58	4,	44	5'	53	5'	70	4, 6, 5' 4, 5' 5'
Prothipendyl-HCl (Dominal)	4'	54	0	0	0	0	3,	28	4-	40	7-	93	4' 0 0 3, 4- 7-
Ephedrin	4'	50	1.	07	0	0	5'	65	3'	33	4,	42	4' 1, 0 5' 3' 4,
Trimethoprim Metoclopramid	4'	56	2:	36	0	0	4,	41	4'	42	4'	56	4' 2' 0 4, 4' 4,
(Paspertin) Opipramol	4'	53	3-	43	1	08	5,	62	2'	23	5,	64	4' 3- 1 5, 2' 5,
(Insidon) Bamifyllin (Trentadiil)	4'	52	4-	57	1'	05	6'	76	4-	40	6,	75	4' 4- 1' 6' 4- 6,

Phenmetrazin (Preludin)	4*	56	4*	61	2*	17	4*	56	4	43	5,	63	4* 4* 2* 4* 4	5,
Carbinoxamin (Base) (Rhinopront)	4*	57	4*	62	3	35	4-	46	2,	17	5*	70	4* 4* 3 4- 2.	5*
Thiopropazin (Mayeptil)	4*	54	4	63	1	08	4.	44	2*	25	5	72	4* 4 1 4.	2* 5
Diacetylmorphin	4*	53	5-	72	2*	17	4*	52	4	44	6.	75	4* 5- 2* 4* 4	6.
Thebacon (Acedicon)	4*	53	5*	73	3*	30	4.	46	5-	51	6-	78	4* 5* 3* 4.	5- 6-
Hexobendin (Instenon)	4*	55	5	78	2.	10	4-	48	3*	34	7-	88	4* 5 2.	4- 3* 7.
Mepyramin (Neobridal)	4*	50	5	78	4*	45	4*	55	2.	18	6-	79	4* 5 4* 4* 2.	6-
Methapyrilen (in Sedanact)	4*	55	5	78	5.	53	4*	55	2*	24	6-	78	4* 5 5. 4* 2* 6-	
Tripelenamin (Pyribenzamin)	4*	54	6.	80	5*	60	4	58	2	27	6-	79	4* 6. 5* 4 2	6-
Ketobemidon (Cliradon)	4	58	1	19	0	0	4*	49	4-	41	2.	16	4 1 0 4* 4- 2.	
Oxomemazin (in Aplexil)	4	58	5-	71	2	20	4*	54	5.	47	6.	74	4 5- 2 4* 5.	6.
Cocain	4	58	6	87	5*	58	5	70	5.	46	6	87	4 6 5* 5 5.	6

+ KZ = Kennzahl
++ Rf . 100

DC ist es daher allgemein üblich, weitere Rf-Werte der gesuchten Substanz in anderen DC-Systemen festzustellen. Die Zahl der zur Identifizierung notwendigen Systeme ist naturgemäß von der Zahl der Wirkstoffe abhängig, die durch die systematische Analyse erfaßt werden sollen. CONNORS (1974) hat diese Abhängigkeit in Form einer Kurve dargestellt, wonach im Idealfall zur Identifizierung von 100 Substanzen 3-4 Systeme und für 200 Substanzen 5 DC-Systeme erforderlich erscheinen. Eine noch höhere Sicherheit halten SUNSHINE, FIKE und LANDESMANN (1961) für notwendig. Sie verwenden zur Identifizierung von 113 Arzneistoffen 4 DC-Systeme und für 138 Stoffe 7 Systeme. Da sich unsere Systematik auf eine erweiterte Gruppe von fast 300 Wirkstoffen erstreckt, erscheint die hier festgelegte Zahl von 6 Systemen nicht zu hoch gegriffen, wenn die dabei verwendeten Laufmittelsysteme so optimiert werden, daß für die Mehrzahl der Stoffe möglichst gegensätzliche oder deutlich abweichende Wanderungsgeschwindigkeiten auftreten.

Die hier vorgeschlagene systematische Auswertung der einzelnen Rf-Werte beruht nun darauf, daß man sich zunächst mit der Feststellung der Lage eines Substanzfleckes zwischen zwei mitentwickelten Testsubstanzen begnügt. Zur Ermittlung der jedem System zugehörigen Kennzahl dient das in Abb. 1 dargestellte Schema. Aus dieser Abbildung ist ersichtlich, daß die gesamten Laufstrecken der von uns benutzten Laufmittelsysteme durch Auftragen eines Gemisches von jeweils geeigneten Testsubstanzen in je 7 -etwa gleichmäßige- Teilabschnitte aufgeteilt werden. Das vereinfachte Vorgehen zur vorläufigen Identifizierung einer Substanz besteht nun darin, daß die Lage des Rf-Wertes innerhalb eines der 7 Felder der einzelnen Chromatogramme als eine Ziffer mit Markierung (Punkt oder Strich) notiert wird. Hierbei ist es zunächst ausreichend festzustellen, ob der Rf-Wert in der oberen oder unteren Feldhälfte, in der Mitte oder genau in der Höhe einer der Testsubstanzen liegt. Für jedes Chromatogramm ergibt sich so eine Ziffer, wobei der neben dieser Ziffer notierte Punkt bzw. Strich die Lage des Substanzfleckes in dem betreffenden Felde angibt. Also z.B. 3' entsprechend der Lage in der oberen Hälfte, 3. in der unteren Hälfte, 3- in der Mitte des Feldes und 3 ohne Markierung, entsprechend der oberen Testsubstanz des Feldes 3; auf den ersten Blick scheint es mißverständlich, daß eine Zahl mit oberem Punkt in der Tabelle 1 einem kleineren Rf-Wert entspricht als die gleiche Zahl ohne Punkt, doch erscheint diese vereinfachte Kennzeichnung zweckmäßig.

TABELLARISCHE AUSWERTUNG

Voraussetzung für die Identifizierung eines gesuchten Wirkstoffes ist die Anfertigung einer Tabelle, in die sämtliche Kennziffern einer möglichst großen

Zahl toxikologisch relevanter Wirkstoffe aufgenommen werden, Anhand eines Leitchromatogrammes (in unserem Falle die PC nach JATZKEWITZ) werden nun die Ziffern für alle 6 Chromatogramme nach steigenden Rf-Werten geordnet. In Tab. 1 ist als Beispiel ein mittlerer Teilabschnitt unserer fast 300 basische Wirkstoffe umfassenden Tabelle wiedergegeben, die hier aus Raumgründen in ihrem Gesamtumfang nicht aufgeführt werden kann. Aufgrund der für die gesuchte Substanz aus den einzelnen Zahlen und der vorgeschriebenen Reihenfolge festgestellten Kennziffer (z.B. 3 1 0 4' 4- 2. für Ketobemidon) können dann durch Einordnung in die Tabelle rasch wichtige Hinweise für die Identifizierung gewonnen und in den meisten Fällen sogar auch schon die endgültige Identität festgelegt werden.

Im Hinblick auf die sehr große Zahl der insbesondere bei Harnuntersuchungen aus Krankenanstalten in Betracht kommenden Arzneimittel-Wirkstoffe und infolge der durch die festgestellte Kennziffer nicht genau definierten Rf-Werte kann es vorkommen, daß als Ergebnis der Vorprüfung zwei oder mehrere Wirkstoffe in Betracht zu ziehen sind. Durch eine anschließende gleichzeitige Entwicklung der fraglichen Substanz in dem laut Tabelle am besten geeigneten System zusammen mit Proben der vermuteten Substanzen sowie durch die regelmäßige Vornahme von Farbreaktionen auf den Chromatogrammen (hierfür eignet sich besonders die PC), ferner die gaschromatographische Analyse und die UV-, IR- oder Fluoreszenzspektrometrie wird eine einwandfreie Identifizierung zu gewährleisten sein. Die Massenspektrometrie dürfte zunächst nur wenigen Laboratorien zur Verfügung stehen.

Die Kennzeichnung der Wirkstoffe durch 6-stellige Ziffern soll hier nicht den Eindruck einer zu umfänglichen oder gar überflüssigen Methodik erwecken, da man bei einiger Erfahrung in vielen Fällen mit einer geringeren Zahl von Chromatogrammen schon genügend verlässliche Hinweise erlangen kann. Aus z.B. nur 3 oder 4 Ziffern bestehende Zahlenfolgen (die Ziffern der fehlenden Systeme werden z.B. durch ein x ersetzt (4' x 3. 5 - x 6)) können in der exakten Reihenfolge der Kennziffern aufweisenden Tabelle ebenfalls rasch aufgefunden und als Hinweis auf eine oder mehrere Substanzen ausgewertet werden. Bei Unklarheit ergibt sich aus der kompletten Tabelle leicht ein chromatographisches System, durch dessen Anwendung dann eine Klärung herbeigeführt werden kann. Es ist ferner jedem Untersucher überlassen, die Reihenfolge der Systeme abzuändern, oder andere einzuführen bzw. ein anderes Leitsystem zu verwenden.

Die Erfahrung hat gezeigt, daß allgemein Systeme bevorzugt werden, bei deren Auswertung längere Erfahrungen vorliegen. Deshalb sollten auch diese Systeme weiterverwendet werden und nur durch solche ergänzt werden, die, wie in unserem Falle, für die meisten Stoffe ausreichend unterschiedliche Rf-Werte ergeben.

Bei ausschließlicher Verwendung der DC, kann an Stelle des von uns eingesetzten PC-Leitchromatogrammes ein geeignetes DC-System, z.B. des Laufmittelgemisch II verwendet werden. In diesem Falle ist dann allerdings eine Neuordnung der Reihenfolge für dieses nun als Leitchromatogramm dienende System vorzunehmen.

An Stelle der Wirkstofftabelle können die Substanzen auch sehr vorteilhaft in der Reihenfolge ihrer Kennziffern in einem Ringbuch mit einem Index der Kennziffern verzeichnet werden. Hierbei können dann weitere zur Identifizierung wichtige Vermerke über Extraktion und Reextraktion, Farbreaktionen, UV- und gaschromatographische Daten zusätzlich vermerkt werden. Bei Harnuntersuchungen sollten an dieser Stelle auch die Kennziffern der Ausscheidungsprodukte angegeben werden.

Die in der Tabelle 1 verzeichneten Kennziffern beziehen sich zunächst nur auf unveränderte Wirkstoffe, die z.B. in Harnproben nicht immer aufzufinden sind. Zur Ergänzung ist deshalb auch eine Tabelle der Kennziffern für die wichtigsten Abbauprodukte notwendig. Die Feststellung der Rf-Werte dieser Substanzen in den verwendeten Fließmittelsystemen ist naturgemäß mit erheblichen Schwierigkeiten verbunden, da nur ein sehr beschränkter Teil der Metaboliten als Reinsubstanzen erhältlich ist, und entsprechende Untersuchungen an Versuchspersonen meist nur

in sehr kleinem Umfang möglich sind. Die bisher festgestellten Rf-Werte von Ausscheidungsprodukten werden in einer besonderen Tabelle zusammengefaßt, die sich in Vorbereitung befindet.

Die in Abb. 1 verzeichneten Laufmittelsysteme wurden aufgrund langer Erfahrungen aus zahlreichen erprobten Systemen nach den angegebenen Gesichtspunkten ausgewählt. Als Leitchromatogramm verwenden wir das papierchromatographische System von JATZKEWITZ (JATZKEWITZ 1953; VIDIC 1956), weil dieses trotz einer Häufung von Substanzen im oberen Rf-Wert-Bereich Vorteile bei der Anfärbung der Substanzflecken bietet. Im übrigen ist es unvermeidlich, daß auch bei den DC-Systemen in gewissen Bereichen Häufungen der Rf-Werte auftreten, die jedoch in den verwendeten Systemen in gleicher Anordnung nicht wiederkehren sollten. Das System II (VIDIC 1970) ist besonders zur Auftrennung von Abbauprodukten der Pyrazolonderivate (KLUG 1970) und Phenothiazine (VIDIC 1970) geeignet. Das apolare Laufmittel III (WALDI 1959) gestattet günstige Auftrennungen von Substanzen, die z.B. in den oberen Rf-Bereichen der Systeme I und II anzutreffen sind. Das Laufmittel IV (VIDIC und SCHÜTTE 1962) ist besonders zur Auftrennung von Weckaminen und Opiaten geeignet, während das System V (VIDIC 1970) infolge des sauren Laufmittels und der Verwendung von Al_2O_3 eine gute Ergänzung zur Unterscheidung zahlreicher Wirkstoffe und ihrer Abbauprodukte darstellt. Für das letztere Laufmittelgemisch werden mit Al_2O_3 beschichtete Folien der Fa. MERCK verwendet, wobei die besten Trenneffekte nach ca. 24-stündiger Lagerung des Lösungsmittelgemisches (Esterbildung) erhalten werden. Das System VI dient besonders zum Morphin-Nachweis, und zu seiner Unterscheidung von anderen Opiaten und Analgetika.

AUSWERTUNG DURCH LOCHKARTEN

Anstelle der tabellarischen Auswertung kann es in manchen Fällen zweckmäßig sein, geeignete Lochkarten zu verwenden, auf denen die Tabellendaten gespeichert sind. Dieses Vorgehen wird insbesondere dann von Vorteil sein, wenn durch Verarbeitung unreiner Extrakte geringe Verschiebungen der Rf-Werte in Betracht zu ziehen sind, wodurch Überschneidungen einzelner Kennzahlen eintreten können. Es kann dann notwendig werden, ein breiteres Rf-Feld auszuwerten. Die Verwendung von Lochkarten ist auch dann vorteilhaft, wenn die Kennzahl des Leitchromatogrammes nicht vorliegt und nur eine geringere Zahl von Chromatogrammen entwickelt wurde. Naturgemäß wird bei einer solchen gröberen Auswertung oftmals eine größere Zahl von möglichen Stoffen zur Auswahl in Betracht kommen.

Für die Verschlüsselung der Kennzahlen standen Schlitzlochkarten RS 037 der Firma ALLFORM mit 154 Merkmalfeldern (22 Spalten mit je 7 Feldern) zur Verfügung. Die Felder rechts und links vom Hauptfeld nehmen den internationalen Namen, Anfärbemöglichkeiten, Extraktionsverhalten, Mikro- und Farbreaktionen auf. Die 12 Spalten des Hauptfeldes sind der Verschlüsselung der chromatographischen Systeme vorbehalten. Jedem Laufmittelsystem wird eine der Zahlenfolgen des Hauptfeldes, entsprechend den in der Abb. 1 nummerierten Feldern, zugeordnet. So erhält z.B. das System I für die Felder 7, 6, 5, 4, 3, 2, 1 die Nummer 1, 13, 25, 37, 49, 61, 73 (der 1. Spalte des Hauptfeldes), das System II für die gleichen

Felder die Nummern 6, 18, 30, 42, 54 usw.. Liegt der Fleck einer gesuchten Substanz mit seinem Rf-Wert in einem der Felder zwischen zwei Testen (oder zwischen dem obersten Test und der Laufmittelfront), so wird die dem betreffenden Feld entsprechende Kartenummer gelocht. Ein genau bei einer Testsubstanz oder in ihrer unmittelbaren Nähe liegender Rf-Wert wird durch Lochen der beiden dem Testfleck benachbarten Zahlen verschlüsselt. Auf diese Art wurden sämtliche bisher untersuchten Substanzen in allen chromatographischen Systemen erfaßt. Die verbliebenen freien Spalten der Karten können für weitere Systeme oder auch für neutrale und saure Substanzen benutzt werden.

Beim Aufsuchen einer zu identifizierenden Substanz werden die zugehörigen Lochkarten durch Nadelung der Schlüsselzahlen der entsprechenden Felder aus-sortiert. Hierbei fallen zumeist mehrere Karten an, die in Verbindung mit den auf ihnen verzeichneten weiteren Merkmalen (physikalische Daten) Hinweise auf die gesuchte Substanz ergeben.

LITERATUR

- CONNORS, K.A.: Use of Multiple Rf Values for Identification by Paper and Thin-Layer Chromatography. *Analyt. Chem.* 46, 53 (1974)
- GADAMER: Lehrbuch der chemischen Toxikologie, Band II. Göttingen: Vandenhoeck & Ruprecht, 1969
- JATZKEWITZ, H.: Ein klinisches Verfahren zur Bestimmung von basischen Suchtmitteln im Harn. *Hoppe-Seylers Z. physiol. Chem.* 292, 94 (1953)
- KLUG, E.: Über einen neuen Metaboliten des Dimethylaminophenyl-dimethylpyrazolon. *Arzneimittel-Forsch.* 20, 201 (1970)
- MÜLLER, R.K., LAUERMANN, I.: Zur Frage der Systematisierung dünn-schichtchromatographischer Untersuchungen zum Nachweis schwer flüchtiger organischer Verbindungen von toxikologisch-chemischer Relevanz. *Zbl. Pharm.* 113, 461 (1974)
- STAHL, E.: *Dünn-schichtchromatographie*. Berlin-Heidelberg-New York: Springer 1962 und 1967
- SUNSHINE, I., FIKE, W.W., LANDESMAN, H.: Identification of Therapeutically Significant Organic Bases by Thin-Layer Chromatography. *J. forens. Sci.* 11, 428 (1966)
- VIDIC, E., SCHÜTTE, J.: Ein papierchromatographischer Analysengang für toxikologisch wichtige basische Gift- und Arzneistoffe. *Arch. Pharm. (Weinheim)* 295, 342 (1962)
- VIDIC, E.: Methode zur Identifizierung papierchromatographisch isolierter Arznei- und Suchtmittel. *Arch. Toxikol.* 16, 63 (1956)
- VIDIC, E.: Nachweis und Beständigkeit von Arzneistoffen in Blutproben. *Arch. Toxikol.* 27, 19-39 (1970)
- WALDI, D.: Eine neue systematische Analyse von Alkaloiden mit Hilfe der Papierchromatographie. *Arch. Pharm. (Weinheim)* 292, 206 (1959)

Prof. Dr. Ernst VIDIC
Priv.-Doz. Dr. Ernst KLUG
Institut für Rechtsmedizin der FU
D - 1000 Berlin 33, Hittorfstr. 18