

Zur Identifizierung von Hypnotica und Sedativa in toxikologischen Analysen

Autor(en): **Bäumler, James**

Objektyp: **Article**

Zeitschrift: **Mitteilungen aus dem Gebiete der Lebensmitteluntersuchung und Hygiene = Travaux de chimie alimentaire et d'hygiène**

Band (Jahr): **46 (1955)**

Heft 5

PDF erstellt am: **12.07.2024**

Persistenter Link: <https://doi.org/10.5169/seals-983106>

Nutzungsbedingungen

Die ETH-Bibliothek ist Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Inhalten der Zeitschriften. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern.

Die auf der Plattform e-periodica veröffentlichten Dokumente stehen für nicht-kommerzielle Zwecke in Lehre und Forschung sowie für die private Nutzung frei zur Verfügung. Einzelne Dateien oder Ausdrucke aus diesem Angebot können zusammen mit diesen Nutzungsbedingungen und den korrekten Herkunftsbezeichnungen weitergegeben werden.

Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. Die systematische Speicherung von Teilen des elektronischen Angebots auf anderen Servern bedarf ebenfalls des schriftlichen Einverständnisses der Rechteinhaber.

Haftungsausschluss

Alle Angaben erfolgen ohne Gewähr für Vollständigkeit oder Richtigkeit. Es wird keine Haftung übernommen für Schäden durch die Verwendung von Informationen aus diesem Online-Angebot oder durch das Fehlen von Informationen. Dies gilt auch für Inhalte Dritter, die über dieses Angebot zugänglich sind.

Zur Identifizierung von Hypnotica und Sedativa in toxikologischen Analysen

Von *James Bäumler*

(aus dem Kantonalen Laboratorium Basel-Stadt)

I. Einleitung

Wer sich mit toxikologischen Analysen beschäftigt, muss feststellen, dass in letzter Zeit die Zahl der Untersuchungen auf Hypnotica und Sedativa in stetem Steigen begriffen ist. Dabei handelt es sich einerseits um Aufträge des Gerichtsarztes betr. Suicidfälle, Vergiftungen durch vielleicht ungewolltes Überdosieren usw., andererseits auch um Kontrollfälle aus psychiatrischen Kliniken oder von Privatärzten.

Das Einnehmen der oben erwähnten Medikamente ist heute bei allen Bevölkerungsschichten zur Selbstverständlichkeit geworden, so dass jedermann schon bei geringen Kopfschmerzen oder leichtem Unbehagen ein Hypnoticum oder Analgeticum zu sich nimmt. Dadurch tritt sehr oft Gewöhnung an diese Mittel ein und nach kürzerer oder längerer Zeit Süchtigkeit, die früher oder später eine ärztliche Behandlung nötig machen. Die medizinischen Aspekte wurden in letzter Zeit eingehend untersucht; zur Erläuterung seien hier einige Angaben aus der Arbeit von *Kielholz* ¹⁾ zitiert:

«die Zahl der Morphinisten ist mit kleinen Schwankungen von 1930-1953 (Zahlen der Toxikomanen, die in der psychiatrischen Universitätsklinik Basel behandelt wurden) immer ungefähr gleich geblieben, ebenso die der Analgetica- und Hypnotica-Süchtigen von 1930-1946. Seit 1946 ist eine erschreckende Zunahme der Medikamentensüchtigen festzustellen, indem diese im Verhältnis zu den Gesamtaufnahmen von 2 ‰ auf 2 ‰ angestiegen ist, sich also verzehnfacht hat.»

Der erhöhte Bedarf des Marktes an solchen Medikamenten hat dazu geführt, dass in den letzten Jahren unzählige neue Arzneimittel im Handel erschienen sind, auf die wir in dieser Arbeit näher eingehen möchten. Auf Grund ihrer Zusammensetzung lassen sie sich in folgende Gruppen unterteilen:

1. reine Präparate, vorwiegend Barbitursäuren und ähnliche Verbindungen:

Amytal	: 5-Aethyl-5-isoamyl-barbitursäure
Doriden	: α -Aethyl- α -phenyl-glutarsäureimid
Medomin	: 5-Aethyl-5-cycloheptenyl-barbitursäure
Noludar	: 2,4-Dioxo-3,3-diaethyl-5-methyl-piperidin
Persedon	: 3,3-Diaethyl-2,4-dioxo-tetrahydropyridin
Seconal	: 5-Allyl-5-propylmethylcarbinyl-barbitursäure

2. kombinierte Hypnotica:

Dormac	: Ca-n-butyl-allyl-barbitursäure, Bromadal und Dipyrin.
--------	---------------------------------------------------------

Plexonal : Barbital, Phenobarbital, Sandoptal, Scopolaminhydrochlorid und Dihydroergotamin.
Tuinal : Amytal-Na und Seconal-Na.

3. Mischpräparate, bei denen meistens ein Barbiturat mit einem Analgetikum der Antipyrinreihe vermischt ist; oft wird auch noch Coffein zugesetzt.

Allonal : Allyl-isopropylbarbitursäure und Isopropylantipyrin.
Cibalgin : Dial und Dimethylantipyrin.
Optalidon : Sandoptal, Dipyrin und Coffein.
Saridon : Persedon, Isopropylantipyrin, Phenazetin und Coffein.
Somnocodal : Dial, Dipyrin und Codein.

Im folgenden werden die Eigenschaften und wichtigsten Gruppenreaktionen einiger neuerer Medikamente der Barbitursäuregruppe und von barbitursäureähnlichen Verbindungen beschrieben.

II. Isolierung

Die neueren Arzneimittel, wie sie im experimentellen Teil beschrieben werden, besitzen folgende Löslichkeit: sie sind nicht wasserdampflich und lösen sich in saurem Milieu sehr leicht in Alkohol und Äther. Dies erlaubt uns, die bisherigen bewährten Ausschüttelungsmethoden weiter zu verwenden.

Bei *Organteilen* empfiehlt es sich, die etwas umständliche und zeitraubende alkoholische Extraktion nach *Stas-Otto*²⁾ zu benützen. In gegebenen Fällen kann auch ein Reinigungsverfahren mit Trichloressigsäure nach *Florence*³⁾ zum Ziele führen. Von den Körperorganen sind zur Auffindung am besten Leber und Gehirn geeignet. Die Barbitale sind in diesen Geweben recht beständig; so beschreiben *Brüning* und *Kraft*⁴⁾ einen Fall, wo in Leichteilen noch nach 1½ Jahren Veronal nachgewiesen werden konnte.

Aus *Urin* können die Barbitale nach dem Ansäuern direkt mit Äther ausgeschüttelt werden. *Fischer*⁵⁾ empfiehlt zuerst eine Vorreinigung mit Bleiessig oder Tierkohle. Ist der Urin nicht stark durch Blut verunreinigt, so kann diese Vorbehandlung weggelassen werden, da sowohl Bleiessig wie Tierkohle auch einen Teil der vorhandenen Barbitursäuren adsorbieren. Bei der Aufarbeitung von Urin ist zu beachten, dass nicht alle Barbitale unverändert ausgeschieden werden. Während z. B. Veronal bis zu 75 % wieder aus dem Harn isoliert werden kann, ist bekannt, dass Luminal zum grössten Teil zu Phenylaethyl-acetyl-harnstoff (Smp. 147°), Phanodorm zu Aethyl-cyclohexenonyl-barbitursäure (Smp. 220-222°) oxydiert werden⁶⁾.

In gewissen Fällen kommt man auch beim Mageninhalt durch direktes Ausäthern rascher zum Ziel. So konnten wir vor kurzem bei einem Suicidfall aus dem Mageninhalt durch Ausäthern einen öligen Rückstand erhalten, der nach zweimaligem Umkristallisieren aus Wasser in farblosen feinen Nadelchen kristallisierte, die als Bromural (Smp. 151-152°) identifiziert werden konnten.

Analytische Trennungsgänge für Barbitursäuren sind verschiedentlich aufgestellt worden, doch besitzen sie nur Bedeutung für den Apotheker in der Arzneimittelanalyse, wo genügend Material zur Verfügung steht⁷⁾. Auch die Anwendung neuerer Hilfsmittel, wie die Papierchromatographie⁸⁾ oder Trennung über Schwermetalljodide⁹⁾ hat zu keinem allgemein gültigen Analysengang geführt. Ihre Verwendung bleibt auf einige Sonderfälle beschränkt. Der Weg einer toxikologischen Analyse richtet sich nach der Art und Menge des Ausgangsmaterials. Je nach dem zu verarbeitenden Objekt stehen oft nur wenige Milligramme isolierter Substanz zur Verfügung, mit denen keine, immer grössere Substanzmengen erfordernde, Trennungsgänge durchgeführt werden können. Daher sind am Schluss der vorliegenden Arbeit einige Tabellen angeführt, in denen neue und alte Mittel nach Eigenschaften zusammengestellt sind, die das Auffinden eines Präparates erleichtern sollen. Kennt man den ungefähren Schmelzpunkt der zu untersuchenden Verbindung, so lässt sich mit 2-3 mg leicht prüfen, ob Phenylgruppen, Allylverbindungen oder andere ungesättigte Seitenketten (Cyclohexenyl usw.) vorhanden sind. Nach dieser Unterscheidung kommen höchstens noch 2-3 Verbindungen in Frage, so dass es mit Hilfe eines Mikromischschmelzpunktes möglich sein sollte, die unbekannt Substanz zu identifizieren.

III. Methodik

Schmelzpunkt

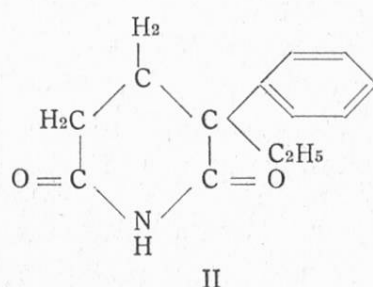
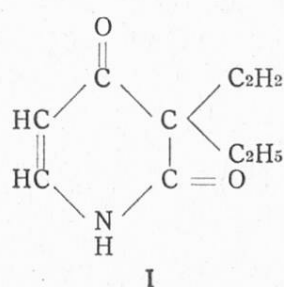
Die Mikroschmelzpunkte wurden auf dem Koflerblock bestimmt und sind korrigiert. Auf die Kristallform der Substanz oder des Sublimates darf kein grosser Wert gelegt werden, da sie je nach den Bedingungen verschieden ausfallen kann. Die Barbitursäuren zeigen Poly- und Isomorphie, daher ist die Kristallform zur Charakterisierung ungeeignet¹⁰⁾. Ausserdem sublimieren sie sehr leicht, so dass die vor dem Schmelzen auftretende Sublimation an das Deckgläschen nicht als unscharfer Schmelzpunkt ausgelegt werden darf. Die am Deckglas oft zuerst als Öltröpfchen erscheinenden Sublimate verwandeln sich rasch in eine stabile Modifikation, die den bei der Makrobestimmung üblicherweise erhaltenen Schmelzpunkt zeigt. Instabile Modifikationen sind bei zahlreichen Verbindungen bekannt; so beschreibt z.B. *Opfer-Schaum*¹¹⁾ für 5-Aethyl-5-phenyl-barbitursäure zwei instabile Modifikationen, die bei 156-157⁰ bzw. 166-167⁰ schmelzen und sich in die stabile Form vom Schmelzpunkt 174⁰ umwandeln.

Zur Identifizierung ist es empfehlenswert, einen Mischschmelzpunkt durchzuführen. Die Mischung soll bei Übereinstimmung der Präparate bei der gleichen Temperatur innerhalb von etwa 2⁰ schmelzen. Sind die Stoffe verschieden, so tritt ein unscharfes Schmelzintervall auf, wobei der Anfang des Schmelzens meist um 10-20⁰ erniedrigt wird.

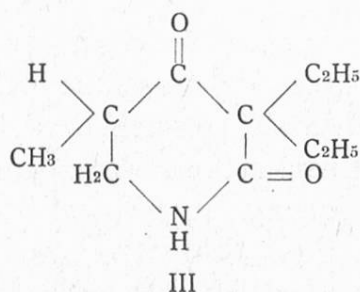
Reaktion nach Zwikker

Diese Farbreaktion auf Barbitursäurederivate wurde in der ursprünglichen Form angewendet¹²⁾. Wenige Körnchen der zu prüfenden Substanz werden in einem kleinen Reagenzglas in 1 cm³ Methanol gelöst. Dazu gibt man ein kleines Körnchen Kobaltnitrat sowie 2-3 Tropfen einer methanolischen Lösung von Bariumhydroxyd (hergestellt durch Lösen von BaO in Methanol und nachherige Filtration). Ein Überschuss an Co⁺⁺ und an Bariumhydroxyd soll vermieden werden. Bei Anwesenheit von Barbitursäuren färbt sich die Lösung rotviolett bis blau. Diese Färbung bleibt längere Zeit bestehen. Sind keine Barbitursäuren anwesend, so entsteht ein braungrüner Niederschlag.

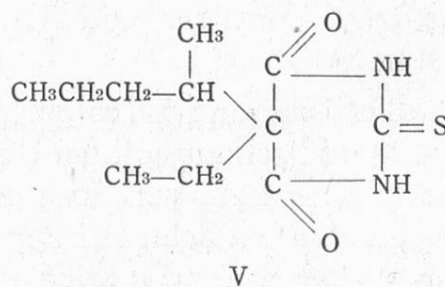
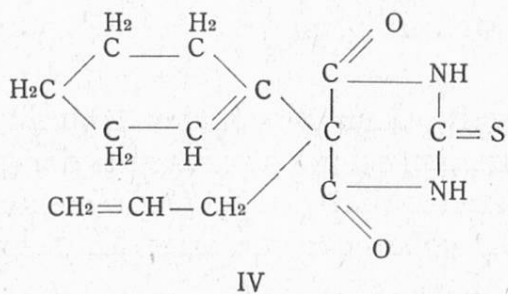
Bemerkenswert ist, dass nicht nur die Barbitursäurederivate diese Farbreaktion geben, sondern auch Substanzen wie «Persedon» (3,3-Diaethyl-2,4-dioxo-tetrahydropyridin, I) oder «Doriden» (α -Aethyl- α -phenyl-glutarsäureimid, II):



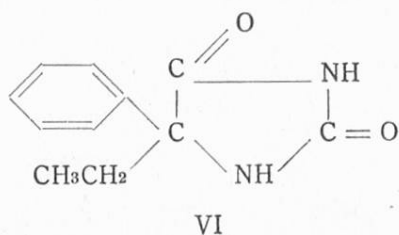
Im Gegensatz zu «Persedon» ist die Reaktion bei «Noludar» (2,4-Dioxo-3,3-diaethyl-5-methyl-piperidin, III), das ein vollkommen hydriertes Ringsystem besitzt, negativ.



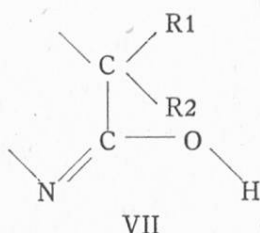
Auch Derivate der Thiobarbitursäuren, wie sie in den Arzneimitteln «Kemithal» (5-Allyl-5-cyclohexenyl-2-thiobarbitursäure, IV) oder «Thiopental» (5-Aethyl-5-(1-methylbutyl)-2-thiobarbitursäure, V) vorkommen, zeigen eine Reaktion nach Zwikker¹³⁾. Allerdings tritt nur eine flüchtige Blaufärbung auf, die nach wenigen Minuten verschwindet.



Ausser diesen Barbitursäuren geben noch folgende Verbindungen violette Reaktionen nach *Zwicker*¹⁴⁾: z.B. «Nirvanol» (5-Aethyl-5-phenyl-hydantoin, VI), Adenin sowie die Sulfonamide.



Es scheint, dass die ebene Gruppierung VII für die Reaktion



verantwortlich ist. *Zwicker*¹⁵⁾ modifizierte später seine Farbreaktion, indem er Kupfer-II-salze und als Base Pyridin verwendete, wobei sich ebenfalls violette bis blau gefärbte Lösungen bildeten; bekanntlich zeigt Cu^{2+} eine noch grössere Fähigkeit Metallkomplexverbindungen¹⁶⁾ einzugehen als Co^{2+} .

Nachweis von Phenylgruppen

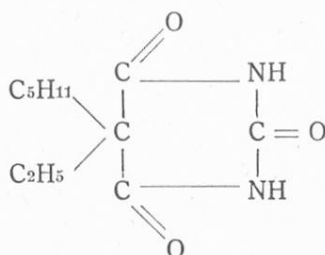
Nach der von *Grossfeld*¹⁷⁾ modifizierten Vorschrift für den Nachweis von Benzoesäure nach Mohler werden einige Kristalle — 1-2 mg genügen — Substanz, mit wenigen Körnchen Salpeter und 1 cm³ konzentrierter Schwefelsäure im Reagenzglas über freier Flamme kurz erhitzt. Man kühlt ab, verdünnt mit Wasser und versetzt mit Ammoniak bis zur alkalischen Reaktion; bei Anwesenheit von nitrierter Benzoesäure zeigt die Lösung eine deutliche Gelbfärbung. Anschliessend wird 1 cm³ einer 2 %igen Hydroxylaminchlorhydratlösung zugefügt und die Lösung während 10 Minuten in ein siedendes Wasserbad gestellt. Nach weiteren 10 Minuten tritt bei Anwesenheit von Phenylgruppen eine starke rot-violette Farbe auf.

Nachweis von Seitenketten mit Doppelbindungen

Einige Körnchen der zu prüfenden Substanz werden mit 1 cm³ Wasser und einem Tropfen verdünnter Natronlauge versetzt, so dass eine klare Lösung entsteht. Man fügt 1 cm³ einer schwach violett gefärbten Kaliumpermanganatlösung zu und vergleicht die Farbe der Lösung mit einem Leerversuch. Bei Anwesenheit von Doppelbindungen tritt sofort ein deutlicher Farbumschlag nach grün auf.

IV. Experimenteller Teil

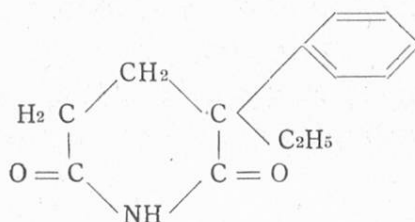
5-Aethyl-5-isoamyl-barbitursäure (Amytal)



Dieses Barbiturat kristallisiert sehr leicht in schönen Kristallrosetten, sublimiert in feinen langen Nadeln und schmilzt bei 157-159°. Die Substanz kann aus Wasser umkristallisiert werden. Sie löst sich gut in Alkohol, Äther und Chloroform.

Die Reaktion nach *Zwicker* gibt eine tiefe blaue Färbung, die längere Zeit bestehen bleibt.

α -Phenyl- α -aethyl-glutarsäureimid (Doriden)



Die farblosen, oft rechteckigen Blättchen oder Prismen zeigen einen Schmelzpunkt von 84-86° und weisen einen bitteren Geschmack auf. Das Präparat wird meistens, ähnlich den strukturanalogen Barbitursäuren, zuerst als Öl erhalten, das nach einigem Reiben mit einem Glasstab bald kristallisiert. In Wasser löst es sich nur schlecht, kann aber daraus umkristallisiert werden. Sehr gut ist «Doriden» in Alkohol, Äther und Chloroform löslich, ebenso in Natronlauge.

Der Nachweis der Phenylgruppe durch Nitrierung und Reduktion gibt eine starke violette Färbung.

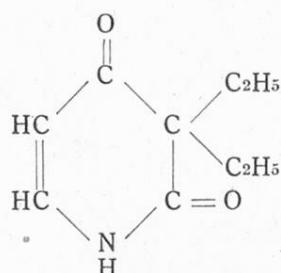
Die Farbreaktion nach *Zwicker* ist positiv und zeigt eine blau-violette Verfärbung, die nach kurzer Zeit wieder verschwindet.

Wie *Gross, Tripod* und *Meier*¹⁸⁾ in einer kurzen Mitteilung beschreiben, konnte bei Versuchen an Hunden im Urin und in verschiedenen Organen auch nach Verabfolgung hoher Dosen kein «Doriden» mehr nachgewiesen werden. Bisher gelang es einzig das Abbauprodukt Desäethyldoriden in kleinen Mengen zu isolieren¹⁹⁾.

Die Reaktion nach Zwikker ist negativ.

Bei an Ratten durchgeführten Bilanzversuchen ²¹⁾ konnten mit Hilfe der Isotopentechnik über 50% der verabreichten Menge C¹⁴ nach 15 Stunden im Urin wieder gefunden werden. Eine Anreicherung in irgend einem Organ war nicht nachweisbar. Bei Ausscheidungsversuchen am Hund ²²⁾ wurde im Urin neben ca. 1% unverändertem «Noludar» etwa 10% der dehydrierten Verbindung 3,3-Diaethyl-2,4-dioxo-5-methyl-tetrahydropyridin gefunden. Dieses Stoffwechselprodukt ²³⁾ zeigt einen Schmelzpunkt von 140-141°.

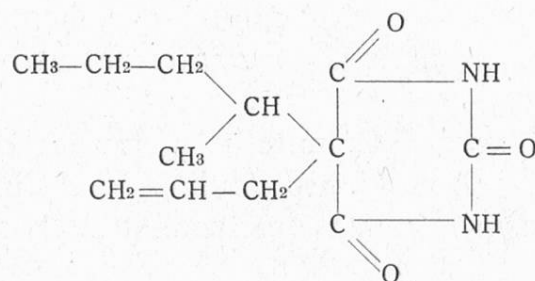
3,3-Diaethyl-2,4-dioxo-tetrahydropyridin (Persedon)



Die farblosen Tafeln oder weissen Prismen schmelzen bei 95-97° und sind in Wasser wenig löslich, dagegen in Äther, Alkohol und Chloroform gut löslich.

Die Farbreaktion nach *Zwikker* zeigt eine intensive violette Färbung, die längere Zeit beständig bleibt.

5-Allyl-5-propylmethylcarbinyl-barbitursäure (Seconal)



Dieses Barbitursäurederivat kristallisiert erst nach längerem Stehen in plattenförmigen Kristallen vom Schmelzpunkt 81-83°. Die Verbindung ist im Wasser schlecht löslich, dagegen gut in Alkohol, Äther und Chloroform.

Permanganatlösung wird durch «Seconal» sofort entfärbt. Die Reaktion nach *Zwikker* ergibt eine schwache violette Färbung.

Tabelle 1
Schmelzpunkt

Schmelzpunkt		Verbindung	Firmenbezeichnung
-100°	48- 50°	Aethylurethan	
	61- 63°	1-Methyl-5-allyl-5-isopropyl-barbitursäure	Narconumal
	73- 74°	2,4-Dioxo-3,3-diaethyl-5-methyl-piperidin	Noludar
	81- 83°	5-Allyl-5-propylmethylcarbinyl-barbitursäure	Seconal
	84- 86° 95- 97°	α -Phenyl- α -aethyl-glutarsäureimid 2,4-Dioxo-3,3-diaethyl-tetrahydropyridin	Doriden Persedon
100-120°	115-116°	1-Methyl-5-isopropyl-5- β -bromallyl-barbitursäure	Eunarcon
	116-118°	Bromdiaethyl-acetyl-carbamid	Adalin, Bromadal
120-140°	122-124°	5-Aethyl-5-n-butyl-barbitursäure	Sonéryl
	125-126°	5-Aethyl-5-(1-methyl-butyl)-barbitursäure	Pentotal
	127-128°	5-Allyl-5-n-butyl-barbitursäure	Dormac (Ca-salz)
	131-132°	5-sec-Butyl-5- β -bromallyl-barbitursäure	Pernocton
	137-139°	3-Methyl-5-aethyl-5-phenyl-hydantoin	Hydantal, Mesantoin
	138-140°	5-Allyl-5-cyclopentenyl-barbitursäure	Cyclopal
	138-140°	5-Allyl-5-isopropyl-barbitursäure	Numal, Somnifen, Alurate
140-160°	139-141°	5-Allyl-5-isobutyl-barbitursäure	Sandoptal
	140-142°	5-Allyl-5-cyclohexenyl-2-thiobarbitursäure	Kemithal
	143-145°	1-Methyl-5-methyl-cyclohexenyl-barbitursäure	Evipan
	151-152°	Brom-isovaleryl-harnstoff	Bromural
	154-155°	5-Aethyl-5-(1-methyl-butyl)-2-thiobarbitursäure	Thiopental
	157-159°	5-Aethyl-5-isoamyl-barbitursäure	Amytal
160-180°	170-171°	5-Aethyl-5-cycloheptenyl-barbitursäure	Medomin
	170-172°	5-Diallyl-barbitursäure	Dial, Curral, Allobarbital
	173-174°	5-Aethyl-5-cyclohexenyl-barbitursäure	Phanodorm, Cyclobarbital
	173-175°	5-Aethyl-5-phenyl-barbitursäure	Luminal, Phenobarbital
	174-176°	1-Methyl-5-aethyl-5-phenyl-barbitursäure	Prominal
180-200°	181-183°	5-Isopropyl-5- β -bromallyl-barbitursäure	Noctal
	190-191°	5,5-Diaethyl-barbitursäure	Vevonal, Barbital
	193-194°	Allyl-isopropyl-acetylharnstoff	Sedormid
	199-200°	5-Aethyl-5-phenyl-hydantoin	Nirvanol

Tabelle 2
Phenylgruppen enthaltende Präparate

Schmelzpunkt	Verbindung	Firmenbezeichnung
84- 86 ⁰ 137-139 ⁰	α -Aethyl- α -phenyl-glutarsäureimid 3-Methyl-5-aethyl-5-phenyl-hydantoin	Doriden Hydantal, Mesantoin
173-175 ⁰	5-Aethyl-5-phenyl-barbitursäure	Luminal, Phenobarbital
174-176 ⁰ 199-200 ⁰	1-Methyl-5-aethyl-5-phenyl-barbitursäure 5-Aethyl-5-phenyl-hydantoin	Prominal Nirvanol

Tabelle 3
Ungesättigte Gruppen enthaltende Präparate

Schmelzpunkt	Verbindung	Firmenbezeichnung
61- 63 ⁰ 81- 83 ⁰ 115-116 ⁰ 131-132 ⁰ 138-140 ⁰ 138-140 ⁰	1-Methyl-5-allyl-5-isopropylbarbitursäure 5-Allyl-5-propylmethylcarbinyl-barbitursäure 1-Methyl-5-isopropyl-5- β -bromallyl-barbitursäure 5-sec-Butyl-5- β -bromallyl-barbitursäure 5-Allyl-5-cyclopentenyl-barbitursäure 5-Allyl-5-isopropyl-barbitursäure	Narconumal Seconal Eunarcon Pernocton Cyclopal Numal, Somnifen
139-141 ⁰ 140-142 ⁰ 143-145 ⁰	5-Allyl-5-isobutyl-barbitursäure 5-Allyl-5-cyclohexenyl-2-thio-barbitursäure 1-Methyl-5-methyl-5-cyclohexenyl-barbitursäure	Sandoptal Kemithal Evipan, Hexobarbital
170-171 ⁰ 170-172 ⁰	5-Aethyl-5-cycloheptenyl-barbitursäure 5,5-Diallyl-barbitursäure	Medomin Dial, Allobarbital, Curral
173-175 ⁰	5-Aethyl-5-cyclohexenyl-barbitursäure	Phanodorm, Cyclobarbital
181-183 ⁰ 193-194 ⁰	5-Isopropyl-5- β -bromallyl-barbitursäure Allyl-isopropyl-acetylharnstoff	Noctal Sedormid

Zusammenfassung

Es werden die Eigenschaften und Reaktionen einiger neuerer Sedativa und Hypnotica beschrieben. Zur Erleichterung ihrer Identifizierung in toxikologischen Analysen sind die Schmelzpunkte und charakteristischen Reaktionen tabellarisch zusammengestellt.

Résumé

Les qualités et réactions des nouveaux sédatifs et hypnotiques sont décrites. Afin de faciliter leur identification dans les analyses toxicologiques nous avons groupé les points de fusion et les réactions spécifiques.

Summary

The properties and reactions of a number of new narcotics and anaesthetics are reviewed. Hints are given for the isolation of these substances in the course of a toxicological analysis.

Literatur

- 1) P. Kielholz, Schw. Med. Wschr. **84**, 753 (1954)
- 2) Gadamer «Lehrbuch der chem. Toxikologie», Göttingen 1924
H. Mühlemann und A. Bürgin «Analyse organ. Arzneimittel» 1951
Bamann und Ullmann «Chem. Untersuchung von Arzneigemischen, Arzneispezialitäten und Giftstoffen» 1951
- 3) G. Florence, Bull. soc. chim. France **41**, 1097, 1242 (1927)
J. Peltzer, Chem. Ztg. **57**, 816 (1933)
- 4) A. Brüning und Kraft, Arch. Pharm. **265**, 712 (1927)
- 5) R. Fischer, Mikrochem. **4**, 409 (1932)
- 6) Hoppe-Seyler/Thierfelder, Handbuch der physiolog. und patholog.-chem. Analyse, Band **V**, 782 (1953)
- 7) J. Büchi und X. Perlia, Pharm. acta Helv. **29**, 290 (1954)
- 8) A. Wickström und B. Salveson, J. of Pharmacy a. Pharmacol. **4**, 98 (1952)
- 9) W. Lang und Stephan, Südd. Apoth. Ztg. **92**, 428 (1952)
- 10) M. Brandstätter, Mikrochem. **38**, 68 (1951)
- 11) R. Opfer-Schaum, «Mikroanalyse organ. Arzneimittel und Gifte» 1953
- 12) J. J. L. Zwikker, Pharm. Weekbl. **68**, 975 (1930)
- 13) E. Heise und K. H. Kimbel, Arzneimittelforsch. **5**, 149 (1955)
- 14) F. Vieböck, «Analysengang zur Erkennung von Arzneimitteln» 1943
- 15) J. J. L. Zwikker, Pharm. Weekbl. **69**, 1178 (1931)
- 16) D. P. Mellor und L. Maley, Nature **161**, 436 (1948)
- 17) J. Grossfeld, ZUNG. **30**, 271 (1915)
- 18) F. Gross, J. Tripod, und R. Meier, Schw. Med. Wschr. **85**, 305 (1955)
- 19) Persönliche Mitteilung von Prof. Dr. R. Meier, CIBA-Aktiengesellschaft, Basel.
- 20) R. Pulver, Schw. Med. Wschr. **73**, 124 (1943)
- 21) K. Bernhard, G. Brubacher und A. H. Lutz, Helv. chim. acta **37**, 1839 (1954)
- 22) B. Pellmont, A. Studer und R. Jürgens, Schw. Med. Wschr. **85**, 350 (1955)
- 23) O. Schnider, H. Frick und A. H. Lutz, Experientia **X**, 135 (1955)