

Reinheitsprüfung pharmazeutischer Rohstoffe mit Hilfe von Mikromethoden*

Von H. LEHNER

Aus dem Forschungsinstitut Dr. A. Wander AG, Bern (Leitung: Prof. Dr. G. SCHÖNHOLZER)

1. Allgemeine Gesichtspunkte

Die Richtlinien für die Prüfung arzneilich verwendeter Substanzen sind in den offiziellen Arzneibüchern, den sogenannten Pharmakopöen, festgelegt.

Die Prüfung eines Arzneistoffes erstreckt sich auf folgende drei Punkte:

1. Feststellung der Identität,
2. Feststellung des Gehaltes an deklarerter Substanz,
3. Nachweis und quantitative Bestimmung von Nebenstoffen oder eigentlichen Verunreinigungen.

Aus Gründen einer rationellen Herstellung ist es nicht möglich, die Forderung aufzustellen, daß in Arzneistoffen überhaupt keine Fremdstoffe nachweisbar sein dürfen. An Stelle dieser Forderung muß deshalb eine Limitierung treten. Es ergibt sich daraus, daß eine Reinheitsprüfung immer mehr oder weniger quantitativen Charakter haben muß.

Bei der Festlegung der Toleranzgrenze müssen toxiologische und pharmazeutisch-technologische Gesichtspunkte wegleitend sein.

2. Reinheitsprüfungen der Arzneibücher

Die Prüfungsmethoden der offiziellen Arzneibücher bezwecken, dem Verbraucher voll wirksame und von toxischen Verunreinigungen freie Medikamente zukommen zu lassen. Eine darüber hinausgehende Zielsetzung ist

* Vortrag anlässlich der Winterversammlung des Schweizerischen Chemiker-Verbandes am 31. Januar 1959 in Freiburg.

für ein Arzneibuch, abgesehen von wenigen Spezialfällen, nicht nötig. Neben der Gehaltsbestimmung dienen zur Feststellung der einwandfreien Beschaffenheit die Bestimmung physikalischer Konstanten und chemischer Kennzahlen. Darüber hinaus wird mit qualitativen Nachweisreaktionen auf gewisse Verunreinigungen, hauptsächlich anorganischer Natur, direkt geprüft.

Für die Bestimmung der physikalischen Konstanten und chemischen Kennzahlen werden die üblichen Makromethoden verwendet. Dagegen könnte man – sofern man nur die Menge der nachzuweisenden Bestandteile in Betracht zieht – die chemischen Nachweise im Reagensglas als Mikro- oder gar als Ultramikromethoden bezeichnen. Die Methodik selber unterscheidet sich aber in nichts von der bei Makronachweisen üblichen.

Obschon zu verwendende Konzentrationen und Volumina wie auch die Art der Ausführung festgelegt sind, kann nur festgestellt werden, ob die Menge einer Verunreinigung eine durch die Reaktion und ihre Ausführungsart definierte Limite nicht überschreitet. Ein Schluß auf die wirklich vorhandene Menge durch Vergleich mit Lösungen bekannter Konzentration ist nicht möglich, weil die Empfindlichkeit von Farb- und Fällungsreaktionen durch das Milieu stark beeinflußt wird. Infolge der hohen Konzentration der zu untersuchenden Substanz in der Reaktionslösung resultiert deshalb eine nicht zu vernachlässigende Änderung des Ergebnisses.

Trotz dieser Nachteile sind diese Reaktionen infolge ihrer Einfachheit und schnellen Ausführbarkeit ein wert-

volles Hilfsmittel der Rohstoffprüfung, und in der Regel wird auch das vom Arzneibuch angestrebte Ziel der Sicherstellung einwandfreier Beschaffenheit vom arzneilichen Standpunkt aus in befriedigender Weise erreicht.

3. Industrielle Aspekte der Reinheitsprüfung

Die industrielle Verarbeitung pharmazeutischer Rohstoffe zu lagerfähigen Präparaten hat die in den Vorschriften der Arzneibücher zum Ausdruck kommende Zielsetzung der Reinheitsprüfung erweitert. Es zeigt sich immer wieder, daß ein Rohstoff, dessen Reinheitsgrad vom arzneilichen Standpunkt aus gesehen vollständig befriedigend ist, unter Umständen für die pharmazeutische Verwendung ungeeignet ist. Das ist darauf zurückzuführen, daß Spurenverunreinigungen, die weder toxi-kologische noch klinische Bedeutung haben, physikalische oder chemische Veränderungen des Rohstoffes für sich oder eines damit hergestellten Präparates herbeiführen können. Die Wirkung dieser Spurenverunreinigungen kann katalytischer Art sein, oder sie können durch Bildung schwerlöslicher Verbindungen eine allmähliche Trübung von Lösungen verursachen. Oft entscheiden relativ geringe Unterschiede im Gehalt des Rohstoffes an einer solchen Verunreinigung über seine Verwendbarkeit zu einem bestimmten Zweck. Es ist deshalb nötig, an ein und denselben Rohstoff bezüglich Gehalt an einer bestimmten Verunreinigung sehr verschiedene Anforderungen zu stellen, abhängig von der vorgesehenen Verwendung.

4. Quantitative Methoden der Reinheitsprüfung

Die Notwendigkeit, genauere Angaben über die Menge einer Verunreinigung zu erhalten als dies mit Hilfe einfacher qualitativer oder halbquantitativer Methoden möglich ist, führt zur Anwendung genauerer quantitativer Methoden, wobei es sich zwangsläufig um Mikro- oder Ultramikromethoden handeln muß, da auch relativ große Mengen von Untersuchungsmaterial in der Regel nur kleinste Mengen des zu bestimmenden Ions oder Stoffes enthalten.

Der Begriff «Genauigkeit» darf großzügiger interpretiert werden als bei Gehaltsbestimmungen. Für die Reinheitsprüfung können Fehlerbreiten von ± 10 bis 20% schon als genau gelten. Oft genügt auch schon die Feststellung einer oberen Grenze, wenn diese Grenze mit einer genügenden Zuverlässigkeit feststellbar ist.

Diese Gegebenheiten sind bei der Auswahl der Methoden zu berücksichtigen, damit nicht «unnötiger analytischer Aufwand» getrieben wird.

Da der zu bestimmende Stoff nie isoliert, sondern immer in großer Verdünnung in der zu untersuchenden Substanz verteilt vorliegt, wäre es für dieses Spezialgebiet der Analyse von Vorteil, wenn möglichst spezifische, durch große Mengen von Fremdstoff nicht beeinflussbare Methoden zur Verfügung ständen. Das ist leider nur beschränkt der Fall. Praktisch jede Methode

verliert unter diesen Umständen an Empfindlichkeit und Genauigkeit, allerdings in verschiedenem Maß. Die besten Aussichten bieten in dieser Beziehung die Polarographie, die davon abgeleitete amperometrische Titration, die potentiometrische Titration und die Kolorimetrie, während konduktometrische Titrations, Titrations unter Verwendung von Farbindikatoren und die Spektrophotometrie im UV und IR praktisch nur dann anwendbar sind, wenn der zu bestimmende Stoff vorgängig isoliert oder doch angereichert wurde.

Die ausgedehnten Möglichkeiten des Einsatzes von Mikromethoden bei der Reinheitsprüfung pharmazeutischer Rohstoffe können im Rahmen eines Kurzreferates nicht dargestellt werden. Ich beschränke mich deshalb auf eine knappe Illustrierung durch drei kleine Beispiele aus unserer Praxis.

a) Bestimmung von Xanthospuren in «Spalisal»

Im ersten Beispiel handelt es sich um die Bestimmung einer organischen Spurenverunreinigung.

Die Ausgangssubstanz für die Synthese des Spasmodikums «Spalisal»* ist das Xanthon. Xanthon ist sehr schwer wasserlöslich, jedoch ist Spalisal für diese Substanz ein sehr guter Lösungsvermittler. Es ist deshalb recht schwierig, bei der Reinigung die letzten Spuren Xanthon zu entfernen. Klinisch wäre das Vorhandensein dieser Spuren ($< 0,2\text{‰}$) bedeutungslos. Dagegen treten bei der Herstellung von Lösungen Schwierigkeiten auf. Xanthon wird bei der Herstellung wässriger Lösungen vom Spalisal in übersättigter Lösung gehalten. Bei der Lagerung wird oft der labile, übersättigte Zustand plötzlich aufgehoben, so daß Xanthon in feinen Kristallen auskristallisiert. Es war daher nötig, auch kleinste Mengen Xanthon in Spalisal quantitativ zu bestimmen, um die Garantie zu haben, daß für die Lösungsherstellung nur Rohstoffe verwendet werden, deren Xanthongehalt äußerst niedrig ist.

Die an ein aromatisches System gebundene Carbonylgruppe ist polarographisch reduzierbar bei nicht zu negativem Potential, während die zu untersuchende Substanz selber keine polarographisch aktiven Gruppen auf-

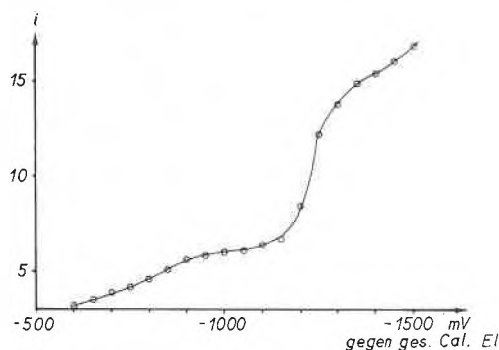


Abb. 1. Bestimmung von Xanthon in Spalisal.
Xanthongehalt: 0,14‰. Spalissallösung 0,5-m in Phosphatpuffer
pH 6,88

* 9-(β -Piperidinoäthyl)-Xanthenmethobromid.

weist. Als quaternäre Ammoniumbase kann sie zudem gleichzeitig als Grundelektrolyt dienen. Da die Lage der Stufe pH-abhängig ist, wird die zu untersuchende Substanz in einem 0,01-*m*-Puffer vom pH 6,9 gelöst. Die auftretende Stufe ist konzentrationsproportional, so daß eine rasche und zuverlässige quantitative Bestimmung des Xanthon in einem Arzneistoff möglich wird, ohne daß zeitraubende Trennoperationen, wie Ausschüttelung oder Chromatographie, verwendet werden müßten. Mengen von 0,1^{0/00} bis 0,01^{0/00} können bestimmt werden, wobei die Lage des Halbwellenpotentials unter den gegebenen Bedingungen gleichzeitig der Identifizierung dient.

In ähnlicher Weise sind aromatische Nitrokörper, die als Verunreinigung von Syntheseprodukten auftreten können, bestimmbar.

Polarographisch inaktive Substanzen sind manchmal chemisch in polarographisch aktive überführbar, ähnlich wie man farblose Substanzen zum Zwecke ihrer kolorimetrischen Bestimmung in gefärbte Verbindungen überführt, jedoch verursachen Nebenreaktionen in der Regel weniger Störungen bei polarographischer Bestimmung der Reaktionsprodukte als bei Anwendung der Kolorimetrie.

b) Nachweis chlorierter Nebenprodukte

Kleinere Mengen chlorierter aromatischer Verbindungen können als Verunreinigung synthetischer Arzneistoffe auftreten. Da sie oft eine erhebliche Toxizität aufweisen, ist ihr quantitativer Nachweis nötig. Das Vorhandensein solcher Produkte drückt sich nicht unbedingt in der Änderung irgendwelcher Kennzahlen, z. B. des Schmelzpunktes, aus. Es kommt daher hie und da vor, daß sie bei der Reinheitsprüfung nicht festgestellt werden. Eine Möglichkeit für den quantitativen Nachweis liegt in der Bestimmung des organisch gebundenen Chlors. Allerdings wird dabei eine recht hohe Nachweisempfindlichkeit verlangt. Wenn ein solches Nebenprodukt einen Gehalt von 20% Chlor aufweist und aus Gründen der Toxizität in einer maximalen Menge von 0,5% im Präparat tolerierbar ist, so bedeutet das, daß ein Gehalt von 1^{0/00} Chlor noch einwandfrei erfaßbar sein muß. Da organisch gebundenes Chlor nicht direkt bestimmbar ist, muß der Bestimmung ein Aufschluß vorausgehen. Die Art des Aufschlusses ist wesentlich für den Erfolg der Endbestimmung. Es sind dafür zahlreiche Methoden vorgeschlagen worden, die aber meistens an einem unverhältnismäßig großen Blindwert kranken, der ungenügend reproduzierbar ist. Aus diesem Grunde sind Methoden, die große Mengen Fremdelektrolyt in die Lösung bringen, schlecht geeignet. Natriumsuperoxyd und metallisches Natrium enthalten immer Chloridspuren, die zwar, bezogen auf das Reagens, gering sind, sich aber infolge der nötigen Reagensmenge auf den Blindwert stark auswirken. Zudem verschlechtert bekanntlich eine große Elektrolytkonzentration die Endpunktbestimmung einer Chloridtitration, gleichgültig, ob sie durch einen Farbindikator oder potentiometrisch indiziert wird. Eine ideale Methode ist

die katalytische Verbrennung im Sauerstoffstrom. Sie kann so gestaltet werden, daß nur ein Minimum an Fremdelektrolyt in die Aufschlußlösung gelangt.

In elektrolytarmen Lösungen sind durch potentiometrische Titration noch sehr kleine Chloridmengen erfaßbar. Zum Zwecke der Reinheitsprüfung können auch noch Konzentrationen titriert werden, die für eine genaue quantitative Bestimmung einer Substanz nicht mehr in Frage kommen würden. Fehlerbreiten von $\pm 20\%$ sind meistens noch akzeptabel.

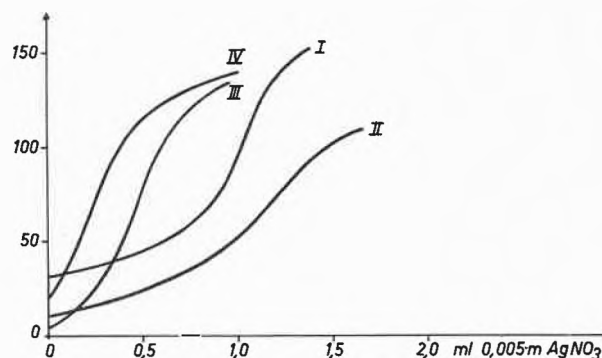


Abb. 2. Potentiometrische Titration kleiner Chloridkonzentrationen in 50prozentigem Isopropanol 0,05-*n* an HNO_3

I	10^{-4} - <i>m</i> Cl	35,5 μg / 10 ml
II	10^{-4} - <i>m</i> Cl	35,5 μg + 1,7 g NaNO_3 / 10 ml [$2 \cdot n$ NaNO_3]
III	$4 \cdot 10^{-5}$ - <i>m</i> Cl	14,2 μg / 10 ml
IV	$2 \cdot 10^{-5}$ - <i>m</i> Cl	7,1 μg / 10 ml

Abb. 2 zeigt potentiometrische Kurven, wie sie in dem von uns für die potentiometrische Titration von Halogeniden stets verwendeten Lösungsmittel, 50prozentiges Isopropanol, das 0,05-*n* an HNO_3 ist, bestimmt wurden. Konzentrationen von 10^{-4} -*m* Cl' sind noch sehr gut erfaßbar. Die zuverlässige Grenze dürfte unter diesen Umständen bei etwa $5 \cdot 10^{-5}$ -*m* Cl' erreicht sein, während eine bei einer Konzentration von $2 \cdot 10^{-5}$ -*m* Cl' erhaltene Kurve höchstens noch die Feststellung erlaubt, daß nicht mehr als die entsprechende Chlormenge in der Aufschlußlösung vorliegt.

Die rechnerische Erfassung der Äquivalenzpunkte solcher Kurven ist praktisch nicht möglich, jedoch kann mit einigem «Formgefühl» eine Kurve durch die Meßpunkte gelegt werden, welche die Lage des Wendepunktes mit genügender Deutlichkeit zeigt. Es ist auch sinnlos, allzu kleine Volumenschritte zu verwenden. Die Genauigkeit wird dadurch nicht verbessert. Es kann deshalb irgendeine Bürette, die in $1/100$ ml geteilt ist, verwendet werden.

Aus rein praktischen Gründen ist es nicht empfehlenswert, ein kleineres Volumen der Titrationslösung als 10 ml anzustreben. Die für die Analyse zu verwendenen Substanzmengen müssen deshalb entsprechend der zugestandenen Toleranz an chlorierter Verbindung so gewählt werden, daß die noch zu erfassende Menge in der zu titrierenden Lösung in einer Konzentration von mindestens $5 \cdot 10^{-5}$ -*m* vorliegt.

Die folgende Zusammenstellung zeigt die entsprechenden Einwaagen sowie die dafür ungefähr nötigen Verbrennungszeiten bei Verbrennung der Substanz im Sauerstoffstrom.

Spurenbestimmung von Chlor in organischen Substanzen
Verhältnisse bei einem Gehalt von 1‰ Chlor

Einwaage mg	$\mu\text{g Cl}$	Verbrennungszeit etwa	Volumen 10 ml Molarität	Verbrauch 0,005-n AgNO_3 ml
250	250	4 bis 5 Std.	$7 \cdot 10^{-4}$	1,40
50	50	60 min	$1,4 \cdot 10^{-4}$	0,28
25	25	30 min	$7 \cdot 10^{-5}$	0,14

Die Zusammenstellung zeigt, daß bei Ausführung einer größeren Zahl von Bestimmungen die Verbrennungszeit der limitierende Faktor ist. Es ist zwar möglich, unter Verwendung größerer Rohrquerschnitte und Sauerstoffströmungsgeschwindigkeiten zu kürzeren Verbrennungszeiten zu kommen. Der dabei erreichte Vorteil wird in der Regel aber wieder wettgemacht durch die Notwendigkeit, Absorptionsgefäße, welche größere Mengen an Absorptions- und Ausspüllösung erfordern, verwenden zu müssen. Eine quantitative Absorption der Verbrennungsprodukte ist sonst nicht gewährleistet. Es ist dann nötig, die großen Volumina der Aufschlußlösung vor der Endbestimmung wieder zu konzentrieren, was Überführung in andere Gefäße nötig macht. Das ist nicht nur umständlich, sondern vergrößert auch die Gefahr der Einschleppung von Chloridspuren.

Die von SCHÖNIGER¹ eingeführte Verbrennungsmethode im sauerstoffgefüllten Kolben hat sich in der quantitativen Elementaranalyse sehr rasch eingeführt. Sie weist die beiden wesentlichen Vorteile einer praktisch fremdelektrolytfreien Aufschlußlösung und geringen Zeitbedarfs für die Verbrennung auf. Wir haben deshalb versucht, die Methode auch für die Spurenbestimmung geeignet zu machen. Bei Verwendung eines Kolbens von 500 ml Inhalt anstelle des üblicherweise verwendeten von 300 ml können Substanzmengen von 25 bis 60 mg, in einigen Fällen sogar bis zu 100 mg quantitativ verbrannt werden.

Für die Spurenbestimmung wirkten sich jedoch zwei Umstände ungünstig aus:

der Chlorgehalt des Filtrierpapiers, in das die Substanz für die Verbrennung eingewickelt wird, die starke Ausbreitung der Absorptionslösung auf der Bodenfläche des 500-ml-Kolbens, die eine Titration auf potentiometrischem Wege verunmöglicht, da die Elektroden nicht eintauchen können.

Es ist uns gelungen, diese beiden Nachteile zu beheben und zu guten Resultaten zu kommen.

Der Blindwert des von SCHÖNIGER verwendeten Papiers «Schleicher & Schüll» Nr. 595 entspricht etwa

0,2 ml 0,005-m AgNO_3 , so daß der Blindwert eine ähnliche Größenordnung aufweist wie die zu bestimmende Halogenmenge selber. Es gelingt, den Bindwert auf praktisch Null zu senken, wenn das Papier mit 1-n Natronlauge und anschließend mit glasdestilliertem Wasser oder Austauschwasser gewaschen wird. Das gewaschene Papier darf nur noch mit Pinzetten berührt werden. Berührung mit den Fingern, auch wenn frisch gewaschen, ergibt sofort wieder meßbare Blindwerte.

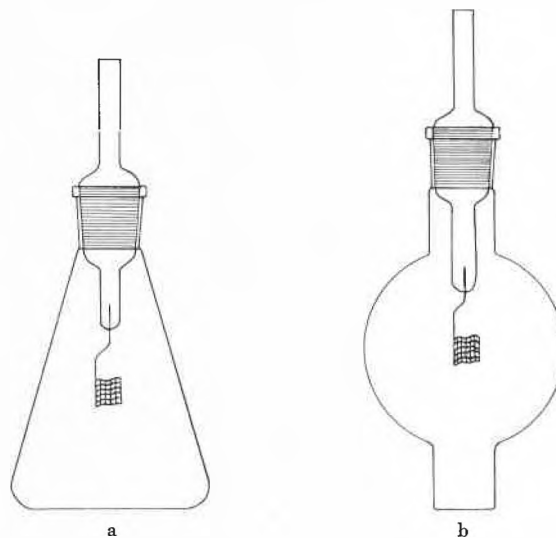


Abb. 3. a) Verbrennungskolben nach W. SCHÖNIGER (*Microchim. Acta* 1955, 123). b) Modifizierter Kolben für Spurenbestimmung

Die potentiometrische Titration im Aufschlußkolben selber wird möglich, wenn die Form desselben entsprechend Abb. 3 geändert wird. Die Aufschlußlösung sammelt sich im unten angesetzten etwa 10 ml fassenden Titrierbecher.

Vor der Verbrennung werden 2 ml Halogenabsorptionslösung (1 ml $\text{H}_2\text{O}_2 + 9$ ml $\text{KOHn}/50$)² in den Kolben gegeben. Beim Normalkolben sind die Verhältnisse für eine rasche Absorption der Verbrennungsprodukte infolge Ausbreitung der Absorptionslösung auf der großen Bodenfläche sehr günstig. Beim neuen Kolben würde sie sich im Titrierbecher sammeln, so daß für die Absorption nur eine kleine Oberfläche zur Verfügung stehen würde. Will man den Aufschluß über Nacht stehen lassen, so spielt das keine Rolle. Man kann aber eine ebenso rasche und vollständige Absorption wie beim Normalkolben erzielen, wenn man die Verlängerung des Schliffzapfens bei horizontaler Lage des Kolbens in das Klemmfutter eines langsam laufenden Rührwerkes einspannt. Dabei wird ein großer, sich ständig erneuernder Flüssigkeitsfilm gebildet.

Nach beendeter Absorption werden die Kolbenwände bei senkrechter Stellung des Kolbens mit 8 ml des salpetersauren Isopropanol-Wassergemisches abgespült. Nach Einbringen eines Magnetrührers kann potentiometrisch titriert werden. Es sind dazu verlängerte Elektroden und eine entsprechend lange Bürettenspitze notwendig. Sehr praktisch ist die Verwendung einer Kolbenbürette, da an das Schlauchende lange Glasspitzen angesetzt werden können, ohne daß die ganze Anordnung so starr wird, daß Bruchgefahr besteht.

¹ W. SCHÖNIGER, *Microchim. Acta* 1955, 123.

² H. GYSEL, *Helv. Chim. Acta* 24 (1941) 128 E.

Kontrollanalysen unter Zusatz bekannter Mengen ringchlorierter aromatischer Verbindungen zu 25 bis 50 mg chlorfreier organischer Substanz haben gezeigt, daß die Spuren des organisch gebundenen Halogens wirklich quantitativ erfaßt werden.

Spurenbestimmungen von Schwefel in organischen Substanzen sind mit dieser Methode, wie einige orientierende Versuche gezeigt haben, ebenfalls durchführbar. Für die Titration eignet sich die von FRITZ und YAMAMURA³ angegebene Methode in der Modifikation von WAGNER⁴. Die Titration kann auch hier in einem Gesamtvolumen von 10 ml ausgeführt werden. Der Umschlag ist infolge der größeren Schichtdicke auch bei sehr kleinem Gehalt gut wahrnehmbar.

Infolge der geringen Oberflächenspannung der für die Titration verwendeten isopropanolischen Bariumlösung können bei Verwendung einer aus Polyäthylenschlauch fein ausgezogenen Bürettenspitze Tropfen von $1/200$ ml zugesetzt werden. Der Umschlag erfolgt auf 1 Tropfen genau ($1/200$ ml 0,02-n Ba²⁺ → 1,6 µg S). Das Filterpapier Schleicher & Schüll Nr. 595 eignet sich für diese Bestimmung aber nicht. Infolge seines großen Aschengehaltes ist der Farbumschlag des Thorinindicators schlecht wahrnehmbar. Der Umschlag wird schon durch kleine Mengen Kationen bedeutend verschlechtert, was übrigens auch für die normale quantitative Schwefelbestimmung in der Elementaranalyse gilt. Wir verwenden deshalb das Papier Schleicher & Schüll Nr. 589², das je cm² weniger als 0,8 µg Asche enthält. Bei Verwendung dieses Papiers ist der Farbumschlag einwandfrei und ein Schwefelblindwert ist nicht feststellbar, auch wenn das Papier keiner besonderen Reinigung unterzogen wird.

c) *Bestimmung von Magnesiumspuren in einem Gemisch von Natrium- und Calciumsalzen komplexbildender Polyoxysäuren*

Gleichgültig welche Methode für die Bestimmung des Magnesiums gewählt wird, muß dasselbe quantitativ abgetrennt werden. Das Arzneibuch sieht für ähnliche Fälle die Ausfällung des Calciums als Oxalat oder Carbonat vor und läßt im Fällungsfiltrat auf Magnesium prüfen. Da ein erheblicher Teil desselben durch die Fällung mitgerissen wird, können nur größere Gehalte nachgewiesen werden.

Die Trennung von Alkalien und Erdalkalien durch Ionenaustauscherchromatographie ist bekannt. Das Beispiel soll aber zeigen, daß dieses Verfahren auch dann quantitative Ergebnisse liefert, wenn das Magnesium in kleinsten Mengen neben großen Mengen von Natrium und Calcium vorliegt.

³ J. S. FRITZ und S. S. YAMAMURA, *Anal. Chem.* 27 (1955) 1461.

⁴ H. WAGNER, *Microchim. Acta* 1957, 19.

Das Salzgemisch wird in wässriger Lösung auf eine Austauschersäule von Dowex 50 W (Kationenaustauscher) in der H⁺-Form gegeben. Dabei werden Natrium, Calcium und das zu bestimmende Magnesium auf der Säule fixiert, während die Polyoxysäuren ausgewaschen werden. Wir haben also bei diesem Verfahren den weiteren Vorteil, daß eine Veraschung der organischen Komponente, welche die Bestimmung unter Umständen stören würde, umgangen werden kann. Die Kationen werden dann mit 1-n Salzsäure eluiert und treten, wie das Elutionsdiagramm zeigt, in der Reihenfolge Natrium, Magnesium, Calcium gut von einander getrennt aus der Säule (Abb. 4).

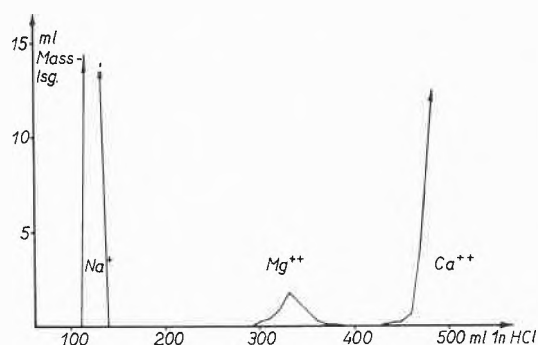


Abb. 4. Trennung von Na, Mg und Ca durch Ionenaustauscherchromatographie. Dowex 50 W X 8 H⁺ 200–400 mesh. Säule: 36 × 1,2 cm. Getrennte Mengen:

Na⁺: 66,0 mg = 2,74 mVal

Mg⁺⁺: 1,22 mg = 0,1 mVal (0,002 mVal bestimmbar)

Ca⁺⁺: 92,0 mg = 4,6 mVal

Die gute Trennung erlaubt, das Magnesium nach Eindampfen des salzsauren Eluats mit einer beliebigen Methode von genügender Empfindlichkeit zu bestimmen. Man ist dabei nicht auf eine spezifische Methode angewiesen. 20 γ Magnesium je g Salzgemisch sind einwandfrei bestimmbar.

Diese Methode kann ohne Abänderung dazu verwendet werden, den Magnesiumgehalt von Calciumchlorid *pro analysi* zu bestimmen.

Die Heterogenität der wenigen angeführten Beispiele zeigt die Vielfältigkeit des Gebietes der Reinheitsprüfung pharmazeutischer Rohstoffe. In der Industrie, wo an die Reinheit der Rohstoffe oft sehr spezielle Anforderungen zu stellen sind, ist die Verwendung quantitativer Mikromethoden zu diesem Zweck nicht mehr nur eine Tendenz, sondern eine bestehende Tatsache.