

## **MAHİYETİ BELLİ OLMAYAN TABLET, KAPSÜL, KAŞE VE HAPLARIN ANALİZİ**

**A. Nâzım Özkazanç\***

**Ali Rıza Deniz\*\***

### **Giriş**

Kimya ve ilaç endüstrisinin hızlı gelişmesi ve çeşitli kimyasal maddelerin endüstride, ziraatte ve hekimliğimizde büyük çapta kullanılması ve bu maddelerin nakilleri toksikolojik yönden büyük bir önem taşımaktadır.

Kimya alanındaki gelişme, toksikolojinin artan önemini ortaya koymuştur. Bilimin bu alanında yapılan ilmi çalışmalar gün geçtikçe artmaktadır (2). Önemli çalışmaların birisi, yeni kimyasal maddelerin pratikte geniş bir şekilde kullanılmalarından önce, bu maddelerin zehirlilik durumları ile ilgili bilgilerin elde edilmesidir (2).

Toksikolojik yönden yapılacak analizlerde, analize edilecek numune materyalinin cinsi pek önemlidir. Muaycneye esas olmak üzere ilkin yem ve içme suyu, mide ve barsağın muhtevisi, kan, bundan başka karaciğer, böbrekler ve dalak, sidik, kaslar, tükürük keza merkezi sinir cümlesi, kusulmuş kütleler, mezardan çıkarılmış laşe parçaları (1,4,6), kimyasal preparatlar, ilaçlar analiz materyali olarak kullanılır (6). Bu şüpheli analiz materyali mümkün olduğu kadar taze olmalıdır (1). Kan, karaciğer, beyin, böbrekler ve idrar, çok defa akciğer, dalak, barsaklar ve diğer organlar zehirlerin dolaşıma ulaşmış oldukları anda analiz materyalini teşkil ederler (4). Emilmenin şekillenmediği hallerde mide ve muhteviyatı değer arzeder (1,4,6). Saç, kıl ve tırnaklar arsenikle şekillenen kronik zehirlenmelerin tanısı (teşhisi) bakımından önemlidir (4).

Kadavrada husule gelen dekompozisyon, ekseri zehirlerin izolasyonu ve tanınması için gerekli olan güvenilir metotlarla yapıla-

\* A. Ü. Veteriner Fakültesi Farmakoloji ve Toksikoloji Kürsüsü Doçenti, Ankara, Türkiye.

\*\* A. Ü. Vet. Fak. Farmakoloji ve Toksikoloji Kürsüsü Uzman Adayı, Ankara, Türkiye

çak analizleri güçleştirmez, halbuki koruyucu maddeler birkaç önemli zehirin tanınmasını güçleştirir (1,4,6). % 95 lik alkol veya % 4 lük formaldehit en güzel prezervatif maddelerdir, fakat etil alkol veya metil alkol, karbon monoksit, siyanür, veya fenolle zehirlenmenin bahse konu olduğu hallerde kullanılması doğru değildir (4,6).

Adli Tıp bakımından toksikolojik analiz sonuçları daima büyük bir önem taşımaktadır. Adli Tıpça ilaçlarla zehirlenmeler, hayvan sahiplerinin tazminat davaları bakımından önemlidir (1). Adli Vak'alarda "zehirin aranması fenni" kimyasal toksikolojinin özel ve tatbiki bir koludur (1). Adli Tıp Müessesesi zehirlenerek ölmüş olan hayvanların organlarını muayene ederek zehiri çıkarmakla meşgul olmaz. Bundan dolayı veterinerlerin adli olaylarda zehirin aranması fennini bilmesi gerekir (1).

Toksikolojik analizlere konu teşkil eden maddelerin pek çeşitli olması, değişik analiz metotları ile aranmalarını gerekli kılar. Zehirlenin aranması için, kesin ve mümkün olduğu kadar doğru bir netice verecek olanına baş vurulur (6).

AKMAN (1), zehirlenmelerin birçoğunda klinik semptomların ve otopside görülenlerin geniş ölçüde yararlı olmasına rağmen, zehirlenin ilmi kat'iyetle ancak uygun - özel metotlarla yapılacak analizlerle ortaya konacağını bildirmektedir.

Zehirlenin, başka maddelerle husule getirmiş oldukları karışımlardan arı (saf) halde olarak yahut karakteristik gruplar halinde tecritleri (ayrıt edilmeleri) toksikolojik analiz yönünden çok önemlidir. Ancak bu ameliyeden sonra, bilinmeyen zehirlenin kesin bir şekilde tanınması (identifikasyonu) güç ve uygun analiz metotlarının kullanılması (1) ve değişik tanıma reaksiyonları (5) ile yapılabilir.

O halde toksikolojik analizlerde özel metotların bilinmesi yapılacak analiz bakımından önemlidir. 1851 yılında Belçikalı kimyager, STAS, nikotin ile zehirlenme vak'asında alkaloiterin aranması için ilk defa sistematik bir metot ortaya koymuştur. Bu metot zamanla bazı değişikliğe uğramıştır. Bugün genel olarak kullanılan OTTO tarafından geliştirilen STAS usulüdür (1). Bu usul ile tedaviye sokulan yeni sentetik maddelerinde toksikolojik analizleri yapılabilir. tedir.

### Materyal ve Metot

Bu çalışmamızda mahiyeti bilinmeyen ve ayrı ayrı terkiplerde olan 10 tablet (3 + 2 + 3 + 2), 3 kapsül, 2 draje ve keza 6 kaşe

(2 + 2 + 2) analiz materyali olarak kullanılmıştır. 6 kaşe muhteviyatı tartıldıktan sonra elde olunan toplam ağırlık - 3.010 Gram -, 6 kaşe adedine bölünerek herbir kaşenin ortalama ağırlığı 0.5016 Gram olarak bulundu. Tabletler, drajeler toz haline getirildikten ve kapsül içindeki tozun ilâvesinden sonra tartılarak toplam ağırlık 7.81 gram olarak tespit edildi.

Yukarıda bildirilen şekilde hazırlanmış analiz numuneleri SMITH ve CARSON (3) tarafından bildirilen analiz metodu ile muayeneye tabi tutuldu. Metodun esası, muayene için hazırlanan toz materyalin kloroform ile yapılacak ekstraksiyona dayanmaktadır.

Analize tabi tutulan-yukarıda hazırlanış şekli bildirilen- tozun ayırma hunisi içinde kloroform ile yapılan ekstraksiyon işleminin,- maddelerin erime durumuna göre- seperasyon basamakları şemada yazıldığı gibidir.

Havan içinde ezilerek mütecanis bir toz haline getirildikten sonra toplam ağırlığı 7.81 gram olarak tespit edilen -(10 tablet, 3 kapsül ve 2 draje muhteviyatı)- toz, bir çalkalama (ayırma) hunisi içerisine kondu. Üzerine 75 cc. miktarında kloroform ilâve edildi ve birkaç defa kuvvetlice çalkalandı. İki ortam tamamen birbirinden ayrıldıktan sonra, kloroform tabakası kloroformla ıslatılmış süzgeç kâğıdını havi cam huni yardımı ile cam kapaklı bir şişe içerisine sözüldü. Kloroformla yapılan ekstraksiyon işlemi sonunda iki kısım elde edildi.

- 1 - Süzgeç kâğıdı üzerinde kalan erimiyen kalıntı.
- 2 - Cam kapaklı şişede biriktirilen eriyen maddeleri havi kloroform ekstraktı.

### **Eriyen Kısım. -Kloroform Ekstraktında Bulunan Maddeler**

Analize tabi tutulan maddelerin alkaloit ihtiva edip, etmediklerinin tesbiti bakımından, kloroformun tamamıyla uçurulmasından sonra porselen kapsüller içindeki rezidüler muayeneye tabi tutuldu. Porselen kapsüllerden birisi alındı ve içindeki rezidü 5 cc. miktarındaki dilüe HCL ile eritildi. Asit sulu eriyik iki tüp içine eşit miktarda bölündü. MAYER ve WAGNER reaktifleri ile presipitasyon verip vermedikleri kontrol edildi. Ayrıca şüpheli asit sulu sıvının genel alkaloit miyarları ile (başlıca % 5 sodyum karbonat, potasyum permanganat, sodyum bikarbonat, potasyum bikromat, sodyum molibdat, sodyum benzoat, potasyum ferri siyanür, tannik asit, kromik asit, cıva-iki klorür mahlülleri ve Dragendorff, Marme

( TOZ )

**KLOROFORM İLE EKSTRAKSİYON****1- ERİMIYEN KISIM**

- Sodyumlu Barbiturat tuzları
- Salisilatlar
- Alkaloid tuzları
- ve
- Eksiipiyen maddeleri ihtiva eder

ERİMIYEN TOZ SUDA ERİTİLİR  
ve FİLTRE edilir

**ERİMIYEN KISIM**

Eksiipiyen

**ERİYEN KISIM**

Erıyen kısmı ihtiva eden sulu solusyon asit reaksiyonlu yapılır ve KLOROFORM ile ayırma hususunda EKSTRAKTE EDİLİR

**ERİMIYEN KISIM**

Asit solusyon NaOH ile alkali yapılır ve KLOROFORM ile EKSTRAKTE EDİLİR

**ERİYEN KISIM**

Kloroform uçurulur ve Residüde

- Salisilik asit
  - Barbitüratlar\*\*\*
  - Kafein\*\* aranır.
- ( B )

**ERİMIYEN K.**

Sulu sıvı dilüe HCL ile Asit yapıldıktan sonra Na OH ile kalevi yapılır ve Kloroform ile EKSTRAKTE edilir

**ERİYEN K.**

Kloroform uçurulur ve Residüde

- Efedrin
- Atropin
- Kinin
- Kodein aranır

( A )

**ERİMIYEN KISIM**

Atilır

**ERİYEN KISIM**

Kloroform uçurulur ve Residüde

- Kokain
- Kodein
- Morfin ( A )
- Kinin
- Striknin aranır.

**2- ERİYEN KISIM**

Organik solvent (Kloroform) uçurulur ve gerekirse rezidü tartılır. \*

\* Bu safhada kristal rezidüdün dilüe HCL de erimesi deneyi yapılır. Şayet, kristaller dilüe HCL de erirse Bu asit sulu eriyik iki kısma bölünlenir.

Bir bölüm üzerine Mayer's Reaktifi, diğer bölüm üzerine Wagner's Reaktifi ilâve edilir.

Her iki tüpteki presipitasyon 'Maddenin' ALKALOİT olduğuna işarettir.

Wagner's Reaktifi ile presipitasyon husule gelip, Mayer's Reaktifi ile presipitasyon husule gelmezse, maddenin muhtemelen kafein olduğu anlaşılır.

WAGNER'S veya MAYER'S Reaktifi ile presipitasyon verenler

- Aminopirin
  - Apomorfin
  - Kodein
  - Atropin
  - Kafein
  - Kokain
  - Efedrin
  - Morfin
  - Kinin
  - Striknin
  - Kokain Hidroklorat
- ( C )

WAGNER'S veya MAYER'S Reaktifi ile presipitasyon vermıyenler

- Aspirin
  - Asetofenitidin
  - Asetanilid
  - Barbitüratlar\*\*\*
- ( D )

\*\*\*Şayet bu grupta Kafein mevcutsa asit içerisinde erimeyecektir.

\*\*\*Şayet herhangi bir barbitürat mevcut ise maddenin dilüe sulu mahlülü MİLLON'S Reaktifi ile gelatinöz bir presipitasyon verir ve Reaktifin fazlasında erir.

A ve C Grubu asit içerisinde eritilir ve alkali ile geriye titre edilir.

B ve D Gurubu aksi muameleye tabi tutulur.

ve Wasicky reaktifleri ile) presipitasyon verme durumları kapillar cam boru kullanılarak muayene edildi.

MAYER ve WAGNER reaktifleri ile presipitasyon elde edilince şemada gösterilen maddeler bakımından tanıma reaksiyonları yapıldı.

### **Erimiyen Kısım. -Süzgeç Kâğıdı Üzerinde Kalan Erimiyen Kalıntı**

Süzgeç kâğıdı üzerinde toplanan erimemiş kalıntı, süzgeç kâğıdı ile birlikte geniş bir porselen kapsül içine kondu. 50 cc. damıtık su ile iyice yıkandı ve gerekli analiz için süzülerek cam kapaklı bir erlenmayer balonu içine alındı. Filtrasyondan sonra süzgeç kâğıdı üzerinde kalan kalıntı, farmasötik ilâç şekillerinin hazırlanmasında kullanılan ekspaniyen maddeler olduğundan atıldı.

Süzülen sulu eriyeik % 5 lik şarap asidi mahlülü ile asit reaksiyonlu bir sıvı haline getirildi. Bu asit sulu sıvı bir çalkalama hunisi içine kondu ve her seferinde 30 cc. kloroform ile 3 defa iyice çalkalandı. Her iki ortam tamamen birbirinden ayrıldıktan sonra, kloroform tabakası huninin musluklu kısmından süzülerek cam kapaklı bir şişe içine alındı. İhtiva ettiği eseri miktardaki suyun giderilmesi için, şişe içine 2 gram kurutulmuş sodyum sülfat kondu, çalkalandı ve tekrar süzülerek temiz bir şişe içine aktarıldı. Eşit miktarlar halinde porselen kapsüller içine kondu ve su hamamında kloroform tamamen uçuruldu. Tanıma reaksiyonları ile şüpheli maddeler arandı. Şemadaki seperasyon basamaklarına göre diğer kloroformlu ekstraktlar hazırlandı. Kloroform uçurulduktan sonra porselen kapsüldeki rezidüel şemada gösterilen maddeler yönünden tanıma reaktifleri yardımı ile muayene edildi.

İçinde bulunan müessir maddeleri bilinmeyen 6 kaşe muhteviyatıda yukarıda bildirilen şekilde muayeneye tabi tutuldu.

### **Sonuçlar**

Metot kısmında bildirilen teknik ile yapılan muayenede 10 tablet, 3 kapsül ve 2 drajenin; Aşağıda tanıma reaksiyonları ile birlikte bildirilen müessir maddeleri ihtiva ettikleri tesbit edildi.

*Salisilik asidin tanınması :*

a - Ferric chloride testi.

Porselen kapsül içindeki kalıntı 5 cc. damıtık suda eritildi (Eriyiğin yarısı aşağıdaki ikinci test için ayrı bir kapsül içine kondu). 2,5 cc.lik eriyik bir dakika benmaride ısıtıldı. Soğutulduktan sonra üzerine demir perklorür mahlülünden bir -iki damla damlatıldı. Karakteristik menekşe kırmızısı renk husule geldi. Üzerine 1 cc. HCL damlatıldığında rengin sarıya çevrildiği görüldü.

b - Millon Reaktif testi.

Kapsül içerisinde bulunan 2.5 cc sulu eriyik üzerine 2 damla Millon reaktifinden damlatıldı. Sıcak benmaride kuruyuncaya kadar ısıtıldı. Karakteristik kırmızı renk teşekkül etti.

*Barbitüratların tanınması:*

a - Mandel'in Reaktif testi.

Kapsüldeki rezidü üzerine 2 damla Mandel reaktif damlatılarak gözdirildi. Barbitüratlara ait yeşil renk elde edildi.

b - Millon Reaktif testi.

Kapsüldeki kalıntı birkaç damla damıtık suda eritilerek bir cam tüp içine alındı. Üzerine 2 damla Millon reaktif damlatıldı. Beyaz jelatinöz bir presipitasyon verdiği görüldü. Presipitasyon reaktifin fazlasında eridi.

*Kafeyinin tanınması:*

a - Müreksit Reaksiyonu testi.

Porselen kapsül içindeki rezidü 3 cc. HCL de eritildi. Kaynaқта olan ben mari üzerinde ısıtılırken üzerine bir miktar potasyum klorat ilâve edildi. Kuruyuncaya kadar çeker ocak içinde ısıtıldı. Kapsül ters çevrilerek amonyak bulunan bir şişe üzerinde amonyak buharına tutuldu. Kapsül cidarında Violet -Kırmızısı renk teşekkül etti.

b - İodine testi.

Kapsüldeki kalıntı 5 cc. damıtık su ile iyice eritildi. Üzerine 5 damla (0.1 N) iodine reaktifinden ve 3 damlada % 10 luk HCL solüsyonundan damlatıldı. Kırmızı -Kahverengi husule geldi. % 10 luk Na OH eriyiği ilâvesinde teşekkül eden rengin eriyerek kaybolduğu görüldü.

*Efedrinin tanınması.*

a - Mandel'in Reaktif testi:

Kapsül içindeki rezidü üzerine 2 damla Mandel reaktifinden damlatıldı. Kırmızısı- Kahverenginin meydana geldiği görüldü.

## b - Marquis Reaktif testi.

Rezidü üzerine I cc. kadar reaktiften ilâve edildi. Sırasıyla, portakal, koyu kahverengi, şarap kırmızısı renklerin teşekkül ettiği görüldü.

*Atropinin tanınması :*

## a - Nitrik Asit testi.

Porselen kapsül içinde bulunan rezidü 3 - 4 damla tüten nitrik asitle eritildi. Benmaride sarımsı renkte bir kalıntı kalıncaya kadar uçuruldu. Kalıntı üzerine 90° lik alkolle hazırlanan potas kostik eriyiğinden birkaç damla damlatıldı. Atropinin tanınmasına yarıyan Kırmızı - Mor renk teşekkül etti.

## b - Wasicky Reaktif testi.

Porselen kapsül içindeki kalıntı üzerine 2 - 3 damla reaktiften damlatıldı. 5 dakika bekletildi. Isıtılınca kiraz kırmızısından violet renk arasında bir renk teşekkül etti.

*Kininin tanınması :*

## a - Wasicky Reaktif testi.

Kapsüldeki rezidü 2 cc. Wasicky reaktifi ile eritildi, 5 dakika benmaride ısıtıldı. Kırmızı - Kahverengi'nin teşekkül ettiği görüldü.

## b - Mandel'in Reaktif testi.

Kalıntı üzerine 1 - 2 damla reaktiften damlatıldı. Sırasıyla portakal sarısı, mavi - kırmızı kahverenkleri teşekkül etti.

İçinde bulunan müessir maddeleri bilinmeyen 6 kaşe muhteviyatının tespiti yönünden şemadaki basamaklara göre yapılan muayenede: Kaşeler içerisinde salisilik asit, kafeyin ve kinin bulunduğu tespit olundu. Bu maddelere ait tanıma reaksiyonları yukarıda bildirilmiş olduğundan tekrar yazılmasından sakınılmıştır.

Netice olarak: Yapmış olduğumuz bu çalışma ile, mahiyeti bilinmeyen tablet, kapsül, kaşe, draje ve hapların ihtiva ettikleri müessir maddelerinin tayininde denenen analiz metodunun elverişli bir metot olduğu kanısına varmış bulunmaktayız.

**Tartışma**

Kimya ve ilâç endüstrisindeki hızlı gelişme, toksikolojik bilgilerin artan önemini aşikâr bir tarzda ortaya koymuştur. Bu bakımdan toksikolojik yönden yapılacak analizlerde kullanılacak analiz

metotları ile analize edilecek nünuneler arasında sıkı bir ilişki mevcuttur.

Toksikolojik analizlerde analiz materyali olarak çeşitli organlar (1, 4,6), kimyasal preparatlar ve ilâçlar da (1) kullanılmaktadır.

Zehirlerin, başka maddelerle getirmiş oldukları karışımlardan tek veya gruplar halinde izalasyonları ve değişik metotlarla identifikasyonları (1,5) toksikolojik analizler bakımından önemli proçesleri teşkil ederler.

Zehirlerin aranmasında kesin ve mümkün olduğu kadar doğru bir netice verecek usullere (6) baş vurulmasının gerekli olmasından ötürü, zehirlenme olaylarında ele geçecek mahiyeti bilinmeyen farmasötik preparatların analizleri için SMİTH ve CARSON (3) tarafından bildirilen analiz metodunun laboratuvar şartlarımız bakımından pratik olup olmadığını belirtmek için yaptığımız çalışmalarımız sonunda; bu muayene metodunun kısa bir zamanda sonuca varmak için elverişli bir tayin metodu olduğunu gördük.

Toksikolojik analizler için, bugün genel olarak kullanılan OTTO tarafından geliştirilen STAS usulüdür (1). Bu usul uzun zaman istiyen bir metottur ve zamanın icaplarına göre modifikasyonlara uğramıştır. Her birisindeki temel esası, STAS - OTTO usulündeki temel prensipler teşkil etmektedir.

Metinde bahsedildiği gibi, süzülen sulu sıvının asitlendirilmesi için biz denemelerimizde % 5 lik şarap asitini kullandık.

### Özet

Mahiyeti bilinmeyen ve ayrı ayrı terkiplerde olan 10 tablet, 3 kapsül, 2 draje ve 6 kaşeden ibaret farmasötik preparatların ihtiva ettikleri müessir maddeleri SMİTH ve CARSON (3) tarafından bildirilen muayene metodu ile tayin ettik.

Yaptığımız çalışmalarla bu usulün, bahse konu olan farmasötik ilâçların müessir maddelerinin tayininde yeterli bir metot olduğunu teyit etmiş bulunuyoruz.

### Summary

*The investigation on the isolation and identification of unknown tablets, capsules and pills.*

The various unknown pharmaceutical preparations such as tablets, capsules, pills and drajes were analyzed by SMİTH and CARSON'S (3) method.



Before extraction of the powdered material with chloroform, the weight of the contents of the capsules, tablets, and pills were recorded.

The extraction of the powdered material with chloroform was accomplished in various steps. This extraction will remove the active ingredient of tablets, capsules and pills depending on the solubility of the active principles in chloroform. Separation of the insoluble material from the soluble part is accomplished by filtration. In our experiment the aqueous solution is acidified with 5 per cent tartaric acid.

The results reported in this paper indicate that the analytical procedure which we used in our experiments is a valuable technique for isolation and identification of pharmaceutical preparations such as tablets, capsules and pills.

In medico - legal practice it is well to have two or more types of tests. Therefore, the identification of the active principles of the above mentioned preparations were made specific color and precipitation reactions.

The chemical tests done our experiments are those have been found to give the best reactions for identification.

### Literatür

- 1 - **Akman, M. Ş.** (1967): *Genel Toksikoloji*. Ank. Üniv. Veteriner Fakültesi Yayınları: 217, Ders Kitabı: 119, Ankara Üniversitesi Basımevi, Ankara. S. 1-159.
- 2 - **Medved, L., and Kagan, Ju. S.** (1966): *Toxicology*. p: 293-308. In "Annual Review of Pharmacology". Vol. 6, 1966; Annual Reviews, inc, p. I - 496.
- 3 - **Smith, S. S., and Carson, G. B.** (1957): *A Laboratory Manual of Analytical Toxicology*. Department of physiological chemistry and pharmacology. The Ohio State University. Columbus, Ohio, p. I - 74.
- 4 - **Thienes, C. H., and Haley, T. J.** (1964): *Clinical Toxicology*. 4 th. Edition. Lea and Febiger, Philadelphia, p. I - 661.
- 5 - **Von Oettingen, W. F.** (1958): *Poisoning. A Guide to Clinical Diagnosis and Treatment*. Second Edition. W. B. Saunders Company. Philadelphia and London, p. I - 627.
- 6 - **Yeğül, F. F.** (1945): *Toksikoloji*. İkinci Bası. Ders Kitabı: 28; Tarım Bakanlığı Ankara Yüksek Ziraat Enstitüsü, Ank. Yüksek Ziraat Enstitüsü Basımevi, S. I - 160.

Yazı "Dergi Yazı Kuruluna" 15. 5. 1968 günü gelmiştir.