

FAREBNÁ STABILITA ROZTOKOV SOLÍ MORFÍNU

J. BALAN, E. CSERE
Slovakofarma, n. p., Hlohovec

Už dlhšie je známe, že roztoky opiátov vôbec, najmä však roztoky solí morfénu podliehajú počas dlhšieho uskladnenia zmenám, ktoré sa navonok prejavujú zpočiatku len zožltnutím, neskôr až zhnednutím roztokov. Doteraz však nie je presne známe, o aké chemické reakcie pri postupnom hnednutí vlastne ide. Nemožno totiž tvrdiť, že jedinou reakciou, ktorá by mohla prebiehať v injekčnom roztoku morfénu, je oxydácia morférovej soli, keďže roztok oxydimorfénu, ktorý by touto reakciou mal vzniknúť, je sám osebe bezfarebný. Právom sa však dá predpokladať, že hnednutie je naozaj zapríčinené oxydáciou, nie však len oxydáciou morfénu, ale najmä sprievodných znečistenín prítomných v morférovej soli.

Predpoklad, že množstvo prítomných organických znečistenín je jedným zo závažných faktorov ovplyvňujúcich rýchlosť hnednutia, je posilňovaný skutočnosťou, že nie všetky roztoky morfénu žltnú rovnako rýchlo. Je známe, že čím starostlivejšie sa soľ morfénu pripravila, tým neskôr nastane zožltnutie roztoku. Dá sa predpokladať, že najmä ťažké kovy katalyzujú túto rozkladnú, resp. oxydačnú reakciu (Fe).

Keďže liekopisy rôznych štátov predpisujú na prípravu injekčných roztokov rôzne soli morfénu (chloridy, sulfáty, tartaráty), naskytá sa otázka, ktorá z týchto solí je v roztoku najstabilnejšou, resp. ktorá z nich sa dá pripraviť s najmenšími ťažkosťami čo možno najčistejšia, teda s najmenším množstvom tých sprievodných znečistenín, ktoré hrajú závažnú úlohu pri nevítanom sfarbovaní morférových roztokov.

Úlohou prvej časti práce bolo:

1. zistiť, či sfarbovanie roztokov solí morfénu zapríčiňujú reakcie oxydačného typu,
2. prešetriť vplyv Fe a organických znečistenín na stabilitu roztokov morfénu.

Pri práci sme vychádzali z predpokladu, že reakcie, ktoré prebiehajú počas skladovania za normálnych teplôt, sú totožné s reakciami, ktoré prebiehajú pri zahrievaní roztokov morfénu. Toto predpokladu sa v podstate držal aj

Foster so spolupracovníkmi a Thörn s Ågrenom, ktorí vo svojich prácach o stabilite roztokov morfínu takisto urýchlivali rozklad zahrievaním.

Správnosť tohto predpokladu, ako zo skúsenosti vieme, potvrdzuje aj fakt, že už 3 až 4-stupňový rozdiel pri skladovaní rovnakých ampuliek s roztokom morfínu má za následok, že o niekoľko mesiacov obsah ampuliek, uskladnených pri vyššej teplote, v porovnaní s obsahom ampuliek, uskladnených na chladnejšom mieste, je už o tolko žltší, že rozdiel v zafarbení roztoku možno pozorovať už púhym okom aj v jednotlivej ampulke, teda vo vrstve len niekoľko milimetrov hrubej.

Hoci doteraz nebolo možné dokázať, že by zožltnutý, resp. až zhnednutý roztok morfínovej soli bol nejakým spôsobom toxický pre ľudský organizmus, všetky liekopisy vyžadujú, aby injekčný roztok morfínu bol bezfarebný. Toto je želateľné už aj z toho dôvodu, že paralelne so zožltnutím roztoku nastáva aj rozklad, resp. oxydácia morfínu na menej účinný oxydimorfín. Je teda prirodzené, že žltiaci roztok, hoci len veľmi pomaly, musí strácať na fyziologickej účinnosti.

Pokusná časť

A. Dôkaz, že sfarbovanie roztokov solí morfínu zapríčiňujú predovšetkým oxydačné reakcie

Prvou sériou pokusov sme sa snažili overiť správnosť nášho predpokladu o oxydačnom charaktere reakcií, prebiehajúcich v hneďných roztokoch morfínu.

Išlo v podstate o zistenie, či počas zahrievania roztokov solí morfínu budú roztoky, ktorým bola daná možnosť dokonalej oxydácie, hneďnúť skutočne rýchlejšie ako roztoky, pri ktorých bola možnosť oxydácie značne zmenšená alebo takmer znemožnená. Podružným problémom, ktorý sme v tejto sérii pokusov chceli riešiť, bola otázka, ako vplýva na farebnú stabilitu roztokov morfínu železo a organické znečisteniny prítomné v soli morfínu.

Pripravili sme si 2% roztok morfínchloridu (skrátene MoHCl) v destilovanej, čerstvo prevarenej vode a pridali sme do neho 6⁰/₀₀ NaCl, používaného na izotonizáciu injekčných roztokov. Takto pripravený ešte teplý roztok sme rozdelili na tri časti: na časť kontrolnú, na časť, do ktorej sa pridávalo železo, a na časť, do ktorej sa pridávaly kryštalizačné lúhy vzniknuté po kryštalizácii MoHCl. (V treťom prípade sme teda pridávali do roztoku organické znečisteniny sprevádzajúce morfín.)

Všetky tri roztoky sme do úplného vychladnutia prebublávali dusíkom a potom sme každý z nich plnili trojakým spôsobom do 20 ml ampuliek tak,

1. aby nad roztokom v ampulkách bol dusík,
2. aby nad roztokom v ampulkách bol vzduch,

3. aby nad roztokom v ampulkách bol vzduch, pričom sme však pred plnením pridali do roztoku 1 ml 30% H_2O_2 /100 ml roztoku.

Po zatavení sme mali teda takto pripravené ampulky:

1. Plnené dusíkom:

1/I: kontrolný pokus: 2% MoHCl, 6% NaCl (krivka I),

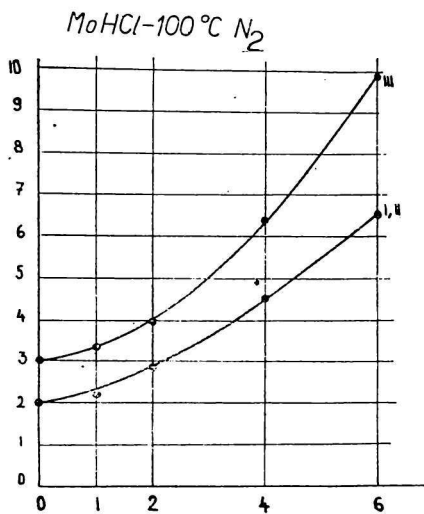
1/II: 2% MoHCl, 6% NaCl, 10 gamma Fe/ml (ako $FeCl_3$) (krivka II),

1/III: 2% MoHCl, 6% NaCl, 5 ml kryštalizačných lúhov/100 ml roztoku (L) krivka III.

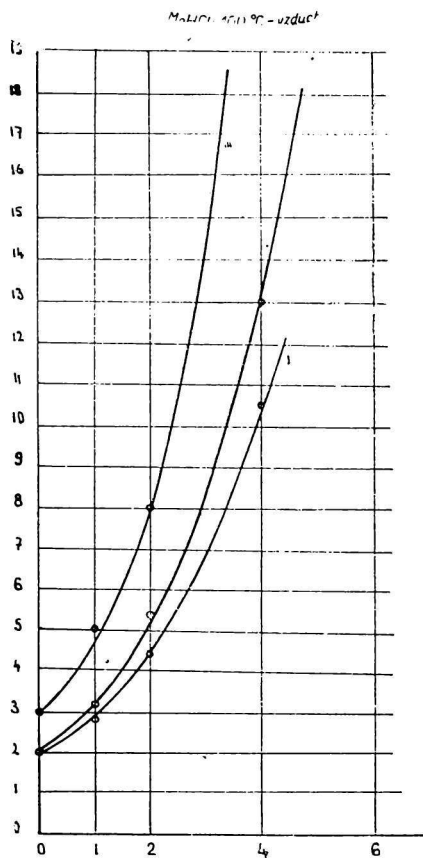
2. Plnené vzduchom:

2/I: kontrolný pokus: 2% MoHCl, 6% NaCl (krivka I),

2/II: 2% MoHCl, 6% NaCl, 10 gamma Fe/ml (krivka II),



Graf 1. Sfarbovanie roztokov MoHCl po zahrievaní, ak bol priestor nad roztokom v ampulkách vyplnený dusíkom.



Graf 2. Sfarbovanie roztokov MoHCl po zahrievaní, ak bol priestor nad roztokom vyplnený vzduchom.

2/III: 2% MoHCl, 6‰ NaCl, 5 ml kryštalizačných lúhov roztoku, 100/ml (krivka III).

3. Plnené vzduchom za pridania 1 ml H_2O_2 /100 ml roztoku:

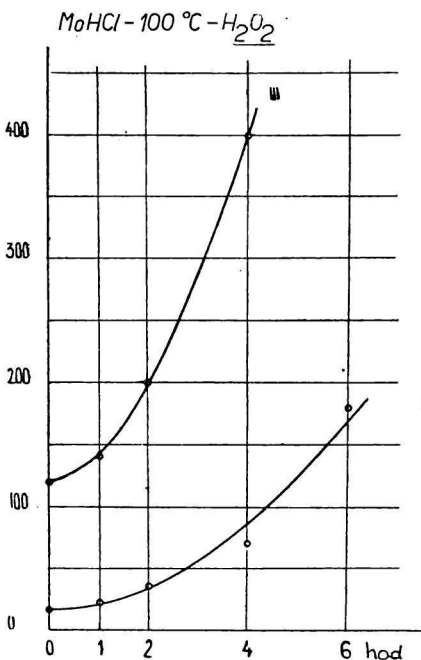
3/I: kontrolný pokus: 2% MoHCl, 6‰ NaCl (krivka I),

3/III: 2% MoHCl, 6‰ NaCl, 5 ml kryštalizačných lúhov/100 ml roztoku (krivka III).

V pokusoch série 3 sa nedal vykonať pokus 3/II (roztok MoHCl s prídavkom Fe), keďže peroxyd vodíka dáva s chloridom železitým farebnú reakciu.

Zatavené ampulky sme vložili do termostatu nastaveného na 100° C a z každej skupiny sme odobrali dve ampulky v týchto časových intervaloch: 0, 1, 2, 4, 6 hod. a ich farbu sme kolorimetricky porovnávali v 10 cm vrstve s farbou štandardného roztoku, pripraveného miešaním 70 ml 0,02% roztoku dvochrómanu draselného a 30 ml 0,595% roztoku chloridu kobaltnatého. Intenzitu farby roztokov sme vyjadrovali počtom ml štandardného roztoku

doplneného na 20 ml, ktorých bolo treba na dosiahnutie súhlasnej farby s kontrolovaným roztokom.



Graf 3. Sfarbovanie roztokov MoHCl po zahrievaní, ak bol priestor nad roztokmi vyplnený vzduchom a ak sa do roztoku pridal 1 ml H_2O_2 /100 ml.

Aritmetické priemery výsledkov, získaných kontrolou farby vždy dvoch a dvoch ampuliek, sú uvedené v grafe 1 (dusík), v grafe 2 (vzduch) a v grafe 3 (vzduch; H_2O_2).

Kolorimetrické porovnávanie farieb pri pokuse 3 sa robilo pomocou 20-krát koncentrovanejšieho štandardného roztoku a výsledky sa prepočítavali.

Ak navzájom porovnáваме krivky všetkých troch grafov, vidíme, že v súhlase s našim predpokladom najpomalšie stúpa sfarbenie pri ampulkách, kde priestor nad roztokmi bol vyplnený dusíkom, trochu rýchlejšie sa sfarbuje roztoky morfínu v ampulkách, kde voľný priestor bol vyplnený vzduchom, kým roztoky, do ktorých sa pridal peroxyd vodíka a ktorých voľný priestor bol vyplnený vzduchom, sfarbuje sa neobyčajne rýchlo.

Z uvedeného jasne vyplýva, že jedným z podstatných činiteľov pri sfarbovaní roztokov morfínu sú oxidačné reakcie, a teda spätne, že zabránením

oxydačných reakcií v roztokoch morfínu môžeme podstatne obmedziť nevytane žltnutie, resp. hnednutie týchto roztokov.

Skutočnosť, že žltnutie roztoku morfia sa prejavovalo i v ampulkách s dusíkom, vysvetľujeme si čiastočne tak, že predpokladáme rozklad niektorých organických sprievodných znečistenín pri zahriatí na 100° C za súčasného uvoľňovania kyslíka, ktorý umožnil oxydovanie iných znečistenín.

Oprávnenosť tohto predpokladu potvrdzuje fakt zistený pri nasledujúcich pokusoch, totiž oveľa miernejšie stúpanie krivky sfarbenia za použitia morfinovej soli lepšej kvality (farebný index 2% roztoku pred zahrievaním bol len 0,40), aj keď vo voľnom priestore v ampulke bol vzduch.

Z grafov 1 a 2 (*krivky II*) ďalej vidíme, že prítomnosť Fe značne urýchľuje sfarbovanie roztokov morfínu len v tom prípade, ak stojí k dispozícii dostatočné množstvo kyslíka, ktorého prijímanie môže železo katalyzovať.

Z *kriviek III* vo všetkých troch grafoch vyplýva, že stúpajúce množstvo organických znečistenín v morfíne neúmerne zvyšuje rýchlosť žltnutia. Pridaním 5 ml kryštalizačných lúhov na 100 ml roztoku stúpol index sfarbenia nezahrievaných roztokov z č. 2 na č. 3; počas zahrievania však vidíme, že *krivky III* stúpajú značne prudšie ako kontrolné *krivky I*, pričom prudkosť tohto stúpania je priamo úmerná množstvu kyslíka stojaceho k dispozícii.

B. Stabilizačný účinok redukčných činidiel na roztoky solí morfínu

Porovnanie stability hydrochloridu a sulfátu morfínu

Pre stabilizáciu roztokov morfínu sa už dlhší čas používajú rôzne látky redukčných vlastností, najmä kyslý siričitan sodný, ktorý sa do injekčných roztokov pridáva v malom množstve, kde zabráňuje oxydácii, ktorá je jedným zo závažných faktorov pri farebných zmenách týchto roztokov.

V tejto časti práce sme chceli:

1. porovnať stabilizačný účinok rôznych redukčných činidiel a ich kombinácií,
2. preveriť výsledky predchádzajúcich pokusov o nepriaznivom vplyve železa na farebnú stálosť roztokov solí morfínu,
3. zistiť vplyv Cu na farebnú stabilitu roztokov morfínu,
4. porovnať farebnú stabilitu roztokov hydrochloridu (MoHCl) a sulfátu (MoSO_4) morfínu pri rôznych teplotách.

Cu je oxydačným katalyzátorom niektorých reakcií, a preto sme chceli preskúmať, či Cu podobne ako Fe nekatalyzuje oxydáciu organických znečistenín morfínu, či teda neurýchľuje sfarbovanie roztokov jeho solí. Pri výrobe morfínu sa pracuje najmä v aparátúrach z meďi a nehrdzavejúcej ocele. Predpokladali sme, že stopy oboch týchto kovov urýchľujúco pôsobia na oxydačné reakcie, ktoré majú za následok tmavnutie roztokov solí morfínu.

Pokusná časť

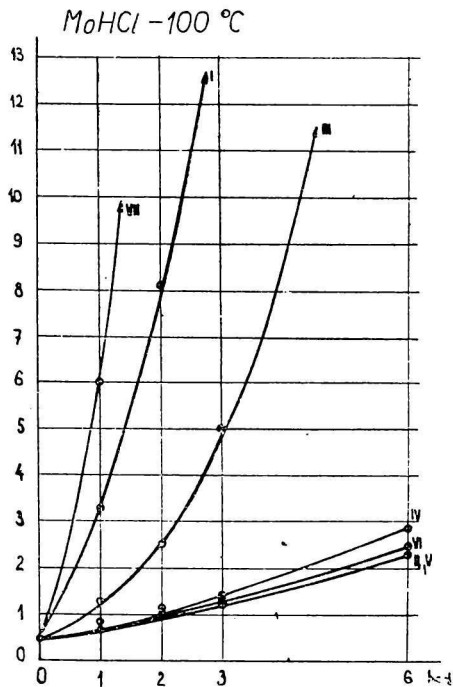
Technika samotných pokusov bola tá istá, ako sme to opísali v prvej časti práce. Pri týchto pokusoch sme však používali morfínchlorid a morfínulfát čerstvo vyrobený a oveľa lepšej kvality ako v prvej časti práce. Pri výbere solí morfinu sme dbali na to, aby 2% roztoky oboch solí mali ten istý farebný odtieň, teda aby v rámci možnosti boli rovnako čisté.

Do roztokov sme pridali 6⁰/₁₀₀ NaCl a oba takto pripravené roztoky sme rozdelili na sedem častí, do ktorých sme pridali nasledujúce množstvá stabilizátorov, resp. roztokov solí ťažkých kovov:

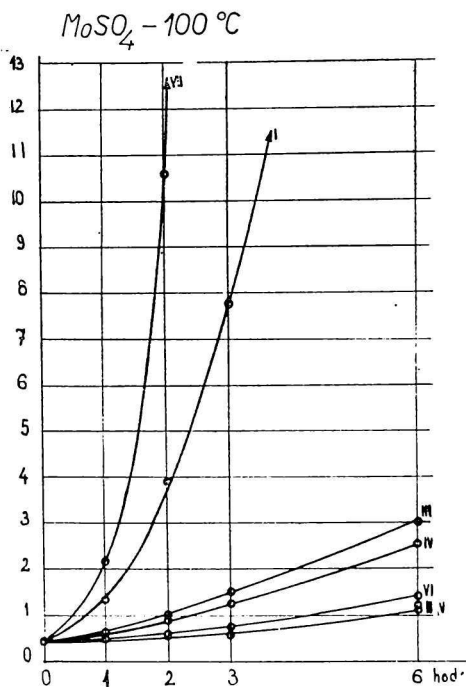
- I: ∅ — kontrolný pokus (krivky I),
- II: 1⁰/₁₀₀ kyslého siričitanu sodného (krivky II),
- III: 1⁰/₁₀₀ acetónbisulfitu (krivky III),
- IV: 1⁰/₁₀₀ kyslého siričitanu sodného + 10 gamma Fe/ml (ako FeCl₃) (krivky IV),
- V: 1⁰/₁₀₀ kyslého siričitanu sodného + 10 gamma Cu/ml (ako CuCl₂) (krivky V),
- VI: 1⁰/₁₀₀ kyslého siričitanu sodného + 5 gamma Cu/ml + 5 gamma Fe/ml (krivky VI),
- VII: 5 gamma Cu/ml + 5 gamma Fe/ml (krivky VII).

Takto pripravenými roztokmi sme naplnili ampulky o obsahu 20 ml, tieto sme zatavili a zahrievali v termostate pri 100° C. Zahrievanie čiastky ampuliek sme prerušili vždy po 0, 1, 2, 3, a 6 hod.

Sfarbovanie roztokov sme porovnávali tak, ako sme to opísali v prvej časti práce, a získané výsledky sme upravili do grafov 4 a 5.



Graf 4. Vplyv rôznych stabilizátorov a ťažkých kovov na roztoky MoHCl.



Graf 5. Vplyv rôznych stabilizátorov a ťažkých kovov na roztoky MoSO₄.

Ako z grafov vidieť, stabilizačná schopnosť 1⁰/₁₀₀ acetónbisulfitu veľmi zaostáva za stabilizačnou schopnosťou toho istého množstva kyslého siriči-

tanu sodného. Zvlášť malá je stabilizačná schopnosť acetónbisulfitu v roztoku morfinchloridu.

Z grafov ďalej vyplýva, že železo spôsobuje enormné urýchlenie rozkladu, ak do roztoku nepridáme kyslý siričitan sodný.

Značne menší je nepriaznivý vplyv Fe za prítomnosti kyslého siričitanu sodného, kým samotná meď za prítomnosti kyslého siričitanu nespôsobuje nijaké zhoršenie farebnej stability roztokov oboch solí morfinu.

5 gamma Fe/ml v kombinácii s rovnakým množstvom Cu spôsobuje značne slabšie sfarbenie ako 10 gamma Fe/ml.

Z predchádzajúceho teda vyplýva, že samotná meď nepôsobí katalyticky na reakcie, ktoré majú za následok sfarbovanie roztokov solí morfinu, ak sa do týchto roztokov pridá kyslý siričitan sodný, kým Fe tieto reakcie značne urýchľuje aj za prítomnosti stabilizátora.

Podľa našej mienky je prítomnosť stóp Fe najmenej žiadúca v takých výrobných šaržiach solí morfinu, ktoré sú určené na dlhšie uskladnenie „in substantia“, keďže tu oxydačné katalytické vlastnosti Fe nie sú ani čiastočne blokované redukčnou schopnosťou kyslého siričitanu sodného, pridávaného do injekčného roztoku, a môže tu teda v pomerne krátkom čase nastať rozklad, s ktorým paralelne ide zožltnutie alebo až zhnednutie soli morfinu.

Pri vzájomnom porovnaní všetkých kriviek, ktoré si v grafoch 4 a 5 navzájom zodpovedajú, vidíme, že farebná stabilita pri roztokoch MoSO_4 je značne väčšia ako pri roztokoch MoHCl ; všetky krivky sfarbenia stúpajú pri chloride prudšie ako pri sulfáte.

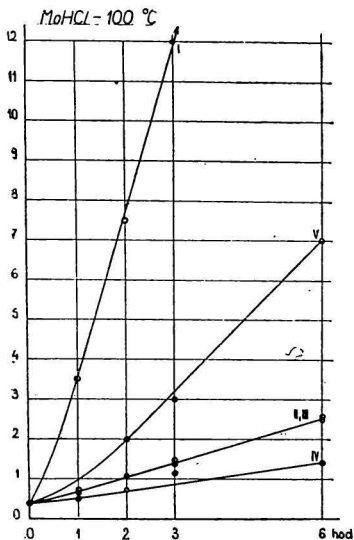
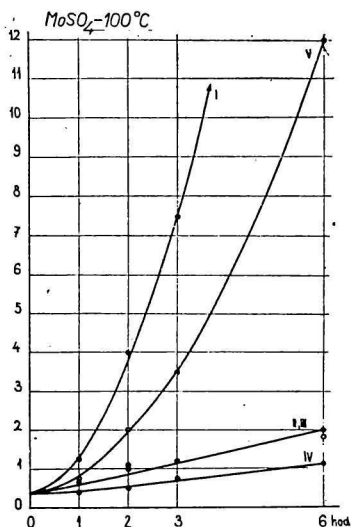
V ďalšej sérii pokusov sme si postavili otázku, ako budú zvýšené dávky stabilizačnej prísady kyslého siričitanu sodného pôsobiť na stálosť roztokov chloridu a sulfátu morfia, a chceli sme prešetriť stabilizačné vlastnosti kyseliny askorbovej a jej kombinácie s kyslým siričitanom sodným. Pokusné ampulky tejto série sme si rozdelili na dve časti, ktoré sme zahrievali čiastočne na 70°C a čiastočne na 100°C . Išlo nám totiž o to, zistiť, či sfarbovanie roztokov solí morfinu prebieha pri oboch teplotách rovnako, teda či charakter získaných kriviek bude v oboch prípadoch rovnaký.

2% roztoky morfinu sme si pripravili z tých istých solí, ktoré sme použili v predchádzajúcej sérii pokusov. Do oboch roztokov sme pridali $60/00$ NaCl a každý z nich sme rozdelili na päť častí, do ktorých sme pridávali tieto percentuálne množstvá stabilizátorov:

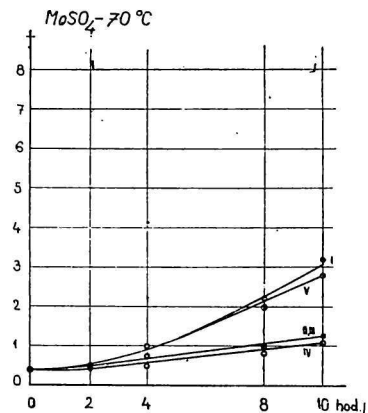
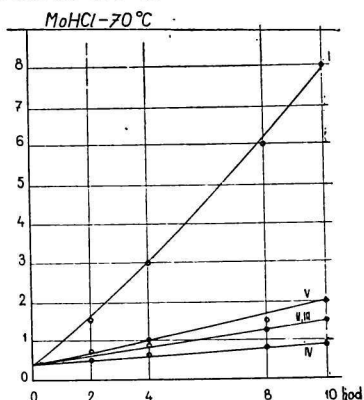
- I: — kontrolný pokus,
- II: $60/00$ kyslého siričitanu sodného,
- III: $120/00$ kyslého siričitanu sodného,
- IV: $60/00$ kyslého siričitanu sodného + $50/00$ kyseliny askorbovej,
- V: $50/00$ kyseliny askorbovej.

Hotovými roztokmi sme plnili ampulky, ktoré sme po zatavení zahrievali v termostate čiastočne pri 70° C a čiastočne pri 100° C.

Z termostatu, v ktorom boli uložené vzorky pri 70° C, odoberali sme vždy dve a dve vzorky v týchto intervaloch: 0, 2, 4, 8 a 10 hod., kým z termostatu nastaveného na 100° C sme odoberali vzorky po 0, 1, 2, 3 a 6 hod. Aritmetické priemery indexov sfarbenia sú nanesené v grafoch 6, 7, 8 a 9.



Graf 6 a 7. Vplyv rôznych stabilizátorov na roztoky MoHCl a MoSO₄ pri zahrievaní na 100° C.



Graf 8 a 9. Vplyv rôznych stabilizátorov na roztoky MoHCl a MoSO₄ pri zahrievaní na 70° C.

Ak porovnáme grafy 6 a 7, opäť vidíme, že samotný roztok MoSO₄ bez stabilizačnej prísady je farebne oveľa stálejší ako podobný roztok MoHCl.

Ďalším poznatkom, ktorý možno vyčítať z grafu, je, že nie je potrebné zvyšovať prídavok kyslého siričitanu sodného nad 6⁰/₀₀, keďže ani dvojnásobné množstvo prísady nijako nezlepší farebnú stálosť tohto roztoku v porovnaní s farebnou stálosťou roztoku s polovičnou dávkou stabilizátora.

Najlepší výsledok vidíme pri kombinácii 6⁰/₀₀ kyslého siričitanu sodného a 5⁰/₀₀ kyseliny askorbovej. Pri posudzovaní tejto krivky však treba uvážiť, či lepší výsledok tejto kombinácie je zapríčinený priamym pridaním kyseliny askorbovej alebo púhym snížením pH, keďže je známe, že stabilita roztokov solí morfínu je najväčšia v okolí pH 3, teda mierne nižšie ako v prípadoch, kde sa na stabilizáciu používa len kyslý siričitan. Odpovedať na túto otázku bude úlohou ďalšej časti práce.

Priebeh *kriviek V* vyjadruje sfarbovanie roztokov solí morfínu, stabilizovaných prísadou 0,5⁰/₀₀ kyseliny askorbovej. Vidíme tu, že stabilizačná schopnosť samotného vitamínu C je značne slabšia ako stabilizačná schopnosť kombinácie kyseliny askorbovej a kyslého siričitanu, ba vidíme, že výsledky sú značne horšie ako za použitia samotného kyslého siričitanu. Toto zvlášť dobre badať pri roztoku MoSO₄, kde *krivka V* prebieha takmer rovnako ako kontrolná *krivka I*. Možno však predpokladať, že tu k sfarbeniu prispela samotná rozkladajúca sa kyselina askorbová, ktorá sa zdá oveľa menej stabilnou v prítomnosti MoSO₄ ako MoHCl.

Pri porovnaní grafov 8 a 9 vidíme prakticky ten istý obraz ako pri porovnaní predchádzajúcich dvoch grafov, iba že tu je menej zdôraznená farebná nestálosť roztokov MoSO₄, stabilizovaných samotnou kyselinou askorbovou. Vidíme tu teda opäť najhoršie výsledky s nestabilizovanými roztokmi solí morfia, mierne lepšie sú výsledky pri stabilizovaní samotnou kyselinou askorbovou, výsledky pri stabilizovaní roztokov 6⁰/₀₀ a 12⁰/₀₀ kyslého siričitanu sú totožné a pomerne dobré, kým najlepšie výsledky sa opäť dosiahly kombináciou stabilizačného účinku kyslého siričitanu a kyseliny askorbovej.

V oboch prípadoch, teda pri zahrievaní na 100° C, ba aj pri zahrievaní na 70° C vidíme veľmi markantný rozdiel vo farebnej stabilite oboch solí; vidíme, že roztoky MoSO₄ v porovnaní s roztokmi MoHCl sú oveľa odolnejšie voči zahrievaniu a teda v smysle predpokladu, uvedeného v úvode tejto práce, i voči rozkladu počas uskladnenia.

Súhrn

Podľa výsledkov našich pokusov môžeme konštatovať, že sme zistili dva závažné faktory, ktoré ovplyvňujú farebnú stálosť injekčných roztokov morfínu. Sú to:

1. množstvo sprievodných znečistenín,
2. druh morfínovej soli použitej na prípravu roztoku.

Ďalej sme zistili, že podstatu sfarbovania treba hľadať v oxidačných reakciách prebiehajúcich v roztokoch, pričom obmedzením týchto reakcií sa nám podarilo podstatne znížiť rýchlosť sfarbovania, kým naopak pridaním malých množstiev oxidačného katalyzátora Fe alebo peroxydu vodíka sme rozkladné reakcie podstatne urýchlili.

Úlohou našich ďalších prác o stabilite roztokov solí morfínu bude vyšetriť závislosť medzi typom, resp. druhom morfínovej soli a jej stabilitou, ďalej sa budeme zaoberať vplyvom pH na stabilitu týchto roztokov a prešetríme najmä kvantitatívny úbytok morfínu v hneďných roztokoch.

ЦВЕТНАЯ СТАБИЛЬНОСТЬ РАСТВОРОВ СОЛЕЙ МОРФИНА

И. БАЛАН, Е. ЧЕРЕ

Словакофарма в Глоговце

Выводы

По результатам наших опытов можно констатировать, что мы установили два важные факторы, которые оказывают влияние на цветную стабильность инъекционных растворов морфина. Это:

1. количество сопроводительных загрязнений,
2. сорт соли морфина, применяемой для получения раствора.

Мы установили, что существо окрашивания надо искать в окислительных реакциях происходящих в растворах; приостановлением этих реакций нам удалось существенным образом понизить скорость окрашивания, между тем, как добавкой малых количеств окислительного катализатора Fe или перекиси водорода мы существенным образом ускорили реакции разложения.

Задачей наших последующих работ о стабильности растворов солей морфина будет исследование зависимости между типом или сортом соли морфина и ее стабильностью. Мы будем заниматься далее влиянием pH на стабильность этих растворов и рассмотрим именно количественную убыль морфина в растворах приобретающих коричневую окраску.

Получено в редакции 2-го апреля 1953 г.

FARBENSTABILITÄT VON MORPHINSALZEN

J. BALAN, E. CSERE

Slovakofarma, VEB in Hlohovec

Zusammenfassung

Nach den Ergebnissen unserer Versuche können wir konstatieren, dass wir zwei bedeutende Faktoren gefunden haben, die die Farbenstabilität von Morphininjektionslösungen beeinflussen. Es sind dies:

1. Die Menge der Begleitverunreinigungen,
2. Die Art des zur Bereitung der Lösung angewendeten Morphinsalzes.

Weiters haben wir gefunden, dass das Wesen der Verfärbung in den Oxydationsreaktionen, die in den Lösungen verlaufen, zu suchen ist, wobei es uns durch Beschränkung dieser Reaktionen gelungen ist die Schnelligkeit der Verfärbung bedeutend zu senken. Umgekehrt haben wir durch Zugabe kleiner Mengen des Oxydationskatalysators Fe oder von Wasserstoffsperoxyd die Reaktionen bedeutend beschleunigt.

Aufgabe unserer weiteren Arbeiten über die Stabilität von Morphinsalzlösungen wird die Erforschung der Abhängigkeit der Stabilität vom Typ, resp. der Art des Morphinsalzes sein, weiter werden wir uns mit dem Einfluss von pH auf die Stabilität dieser Lösungen und mit der quantitativen Abnahme von Morphin in braun werdenden Lösungen beschäftigen.

In die Redaktion eingelangt den 2. IV. 1953

LITERATÚRA

1. Thörn N., Ågren A., *On morfinlösningar's hallbarhet*, Svensk. Farm. Tidskr. 55, 61.
2. Christiansen W. G., J. Amer. Ph. Assoc 26, 329 (1937).
3. Gosudarstvennaja farmakopeja SSSR VIII, Moskva 1952.

Došlo do redakcie 2. IV. 1953