

283853

T. C.

HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ FAKÜLTESİ

**TÜBERKÜLOSTATİK İLAÇLARIN
YAN YANA KALİTATİF ANALİZLERİ
ÜZERİNE ÇALIŞMALAR**

Farmasötik Kimya Programı

Doktora Tezi

Ecz. SEVİM DALKARA

ANKARA - 1978

T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ FAKÜLTESİ

TÜBERKÜLOSTATİK İLAÇLARIN
YAN YANA KALİTATİF ANALİZLERİ
ÜZERİNE ÇALIŞMALAR

Farmasötik Kimya Programı
Doktora Tezi

Ecz. SEVİM DALKARA

Rehber Öğretim Üyesi
Doç.Dr. A. ALTAN BİLGİN

ANKARA - 1978

İÇİNDEKİLER

	<u>Sahife No:</u>
GİRİŞ	1
GENEL BİLGİLER	4
Tüberkülozun Kemoterapisi	4
Günümüzde Çok Kullanılan Tüberkülostatik İlaçlar	6
Günümüzde Tüberküloz Tedavisinde Çok Kullanılan Yardımcı İlaçlar	19
Tüberkülostatik İlaçların Yanyana Analizi ...:	22
PRATİK KISIM	25
Materyal	25
Yöntemler	26
Bulgular	29
TARTIŞMA VE SONUÇ	45
ÖZET	62
SUMMARY	63
BELİRTEÇLER	65
LİTERATÜR	89

GİRİŞ

G İ R İ Ő

Tüberküloz hastalığının tedavisinde, uzun yıllar çeşitli ilaçlar ve yöntemler denenmişse de, 30 yıl öncesine kadar önemli bir başarı sağlanamamıştır. Bu dönemde tedavinin temel ilkesi, temiz çam havası, uzun süreli yatak dinlenmesi, bol proteinli beslenme gibi yollarla hastanın vücut direncini artırmaktan, ya da bazı durumlarda cerrahi tedavi uygulamaktan ileri gidememiştir. İlaç olarak ise bazı boyar maddeler, eterik yağlar ve organik altın bileşikleri denenmiştir (1,2).

Sülfonamidlerin antibakteriyel aktivitesinin bulunması enfeksiyöz hastalıkların tedavisinde önemli bir aşama olmuş, 1938 yılında sülfanilamidin (3), daha sonraki yıllarda sülfonların (4,5) tüberkülostatik aktivite gösterdikleri saptanmıştır. Bununla beraber tüberkülozun etkin bir şekilde tedavisi ancak 1946 yılında streptomisin'in kullanılmaya başlamasıyla sağlanabilmiştir (6). Daha sonraki yıllarda tiyosemikarbazonlar (7,8), paraaminosalisilik asid (9) ve isoniazidin (10,11) tüberkülostatik aktivitelerinin saptanması ile Mycobacterium tuberculosis'e karşı özgül etki gösteren ilaçlara dayanan "Modern Tüberküloz Kemoterapisi" devri açılmıştır.

Yeni tüberkülostatik ilaçlar geliştirmek amacıyla sürdürülen çalışmalar çok sayıda ilacın sentezine yol açmıştır. Bu arada tüberkülostatik ilaçlara karşı kısa sürede rezistans oluşumu gözlenmiş, bunun sonucu olarak da tedavide birkaç tüberkülostatik ilacın kombinasyon halinde kullanılması yoluna gidilmiştir. Diğer taraftan tüberkülostatik ilaçların yan etkilerini ortadan kaldırmak amacıyla kombinasyonlara piridoksin

ve tüberkülozun bazı komplikasyonlarını önlemek için kortikosteroid gibi yardımcı ilaçlar da eklenmiştir. Böylece tedavideki kullanışa paralel olarak tüberkülostatik ilaçları kombine halde ya da yardımcı ilaçlarla birlikte içeren müstahzarlar geliştirilmiştir.

Tüberkülostatik ilaçların ve birlikte kullanıldıkları yardımcı ilaçların yanyana kalitatif ve kantitatif analizleri üzerinde literatürde kayıtlı çalışmaların sayısı oldukça az, uygulanan yöntemler ise yetersizdir. Bu çalışmaların çoğu herhangi bir kombinasyondaki maddelerden sadece bir tanesinin tayinine yöneliktir. Birkaç ilacın birlikte tayinini gerçekleştiren kromatografik çalışmalarda ise ilaçların seçiminde tedavi rejimleri (kombinasyonlar) gözönüne alınmamıştır. Bu nedenle, bu ilaçların farmasötik preparatlarda ve biyolojik sıvılarda analizleri henüz tamamen çözümlenememiştir.

Kombinasyonları oluşturan ve çalışmalarımızda tayini yapılan tüberkülostatik ilaçlar streptomisin sülfat, rifampisin, isoniazid, etambutol dihidroklorür, tiasetazon, etionamid, pirazinamid, piridoksin hidroklorür ve deksametazondur. Tüberkülostatik aktiviteleri olan, ancak toksik etkilerinin fazla ve ciddi olması nedeniyle sık kullanılmayan kanamisin, viomisin, sikloserin gibi antibiyotikler ve etionamidle yapı ve aktivite açısından büyük benzerliği olan protionamid çalışmalarımıza alınmamıştır. Ayrıca, etkisinin zayıf ve kısa süreli olması nedeniyle sık ve fazla miktarda alınması gereken dozların yarattığı kullanılmama zorluğu ve mide-barsak kanalında yaptığı irritasyondan ötürü temel tedavi rejimlerinden çıkan paraaminosalisilik asid de çalışmalarımızda bulunmamaktadır (12, 13).

Bu çalışmada yukarıda belirtilen konular gözönüne alınarak, günü-

müzde yaygın olarak kullanılan tüberkülostatik ilaçlar ve yardımcı maddelerin klinikte uygulanan kombinasyon şekillerine uygun kalitatif analizleri için yöntem geliştirmeye çalışılmıştır. Bu amaçla, olanakları fazla geniş olmayan laboratuvarlarda da kolaylıkla uygulanabilir bir yöntem olan ince tabaka kromatografisinden yararlanılmıştır. Kromatografik çalışmalarda Rf değerlerinin özgül olmaması ve çeşitli değişkenlere bağlı olması gözönüne alınarak ayrıca bazı renk reaksiyonları geliştirilmiştir.

Çalışmalarımız başlıca üç ana grupta toplanabilir:

I) Klinikte çok kullanılan tüberkülostatik ilaçlar ve bunlarla birlikte verilen yardımcı ilaçların ince tabaka kromatografisi ile yan yana ayırımları ve çeşitli çözücü sistemlerinde Rf değerlerinin saptanması ,

II) Bu ilaçların kalitatif tayinlerinde yardımcı olabilecek, renk reaksiyonlarından kaynaklanan çeşitli kromatografik belirteçlerin araştırılması,

III) İlaçların birarada kalitatif tayininde kullanılacak nitelikteki belirteçlerin, doğrudan doğruya ve saptanan çözücü sistemlerinde kromatografik çalışma yürütüldükten sonra, duyarlık sınırlarının belirlenmesidir.

GENEL BİLGİLER

GENEL BİLGİLER

Tüberkülozun Kemoterapisi

Isoniazid ve rifampisin, aktivitelerinin yüksek, toksisitelerinin düşük olması ve hasta tarafından kolaylıkla kullanılabilmesi nedeniyle günümüzde tüberküloz tedavisinde en çok kullanılan ilaçlardır. Streptomisin, etambutol, pirazinamid, etionamid, protionamid, kanamisin, sikloserin ve bazen viomisin, kapreomisin gibi ilaçlar standart ve yedek tedavi rejimlerinde yer alırlar. Tiasetazon ve paraaminosalisilik asid zayıf etkili, bakteriyostatik ilaçlardır ve tedavi rejimlerinde yardımcı ilaç olarak bulunurlar.

Bu ilaçlardan isoniazid, organizmada bazı genetik etkenlere göre değişen hızlarla asetillenerek hemen hemen inaktif bir metabolit olan asetilisoniazid haline dönüşür. Paraaminosalisilik asid, tiasetazon ve etambutol gibi ilaçlar isoniazidin asetilasyonunu engelleyerek kanda uzun süre yüksek konsantrasyonda bulunmasına, bir diğer deyişle aktivitesini yüksek düzeyde sürdürmesine yardımcı olurlar.

Tüberkülostatik ilaçların aktivitelerini belirleyen önemli bir etken, M.tuberculosis popülasyonunda, çeşitli ilaçlara karşı rezistan suşların küçük oranlarda doğal olarak bulunmasıdır (Primer Rezistans). Örneğin, rifampisine ortalama 1×10^{-8} , streptomisine 1×10^{-6} , isoniazide 1×10^{-5} , etionamid, pirazinamid, tiasetazon gibi ilaçlara ise 1×10^{-3} oranında rezistan suşlar bulunur (13). Tüberküloz tedavisinde tek ilaç kullanıldığında, bu ilaca duyarlı suşlar tamamen kaybolurken, primer rezistan

suşların oranı artarak ilaca rezistan bir popülasyon oluştururlar. Sonuç olarak ilacın tedavi etkinliği kaybolur (Sekonder Rezistans). Bu durumu önlemek amacıyla tedavide çeşitli tüberkülostatik ilaçlardan oluşan kombinasyonlar uygulanır. Böylece, örneğin, isoniazide rezistan suşların rifampisinle, rifampisine rezistan suşların isoniazidle ortadan kaldırılması sağlanır.

Günümüzde tüberküloz tedavisinde değişik amaçlarla çok çeşitli kombinasyonlar kullanılmaktadır. Yurdumuzda bu amaçla uygulanan başlıca kombinasyonlar şunlardır^x (12,13,14):

Streptomisin-Isoniazid-Etambutol
Streptomisin-Isoniazid-Etambutol-Pirazinamid
Rifampisin-Isoniazid-Etambutol
Rifampisin-Isoniazid-Etambutol-Pirazinamid
Rifampisin-Streptomisin-Isoniazid
Rifampisin-Streptomisin-Isoniazid-Pirazinamid
Streptomisin-Isoniazid-Etionamid
Rifampisin-Isoniazid-Etionamid
Streptomisin-Isoniazid-Tiasetazon
Rifampisin-Isoniazid-Tiasetazon

Tedaviye genellikle üçlü kombinasyonlarla başlanır. Birkaç aylık bir dönemden sonra tedavi ikili kombinasyonlarla sürdürülür.

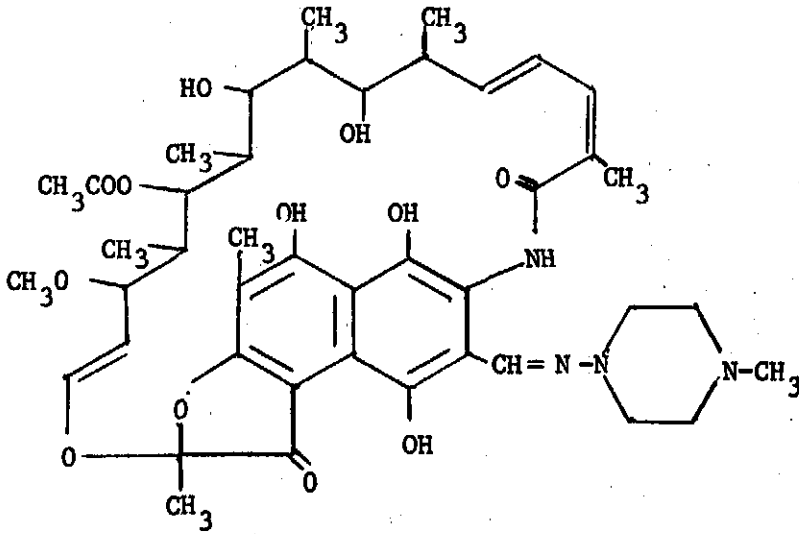
Tüberküloz tedavisinde, ilaçlara karşı ateş yükselmesi, deride döküntü, kızarıklık, kaşıntı, lenf bezlerinde büyüme, hepatit gibi hipersensibilite reaksiyonları, nörotoksisite, nefrotoksisite ve hemolitik anemi gibi diğer yan etkiler görülebilir. Isoniazid ve sikloserinin

^xKombinasyonlar ve tedavi rejimleri hakkında bilgiler H.Ü. Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Kliniği Bölüm Başkanı Prof.Dr. İzzet Barış ve Atatürk Sanatoryumu göğüs hastalıkları uzmanı Dr.Haydar Saatçi ile görüşülerek alınmıştır.

nörotoksik yan etkilerini önlemek amacıyla kombinasyonlara genellikle piridoksin eklenir. Ayrıca hipersansibilite reaksiyonlarının tedavisinde kortikosteroidler kullanılır. Kortikosteroidlerin bundan başka fibrosis oluşumunu önleyici etkilerinden de yararlanır. Ülkemizde tüberküloz tedavisinde en çok kullanılan kortikosteroidlerden biri deksametazondur.

Günümüzde Çok Kullanılan Tüberkülostatik İlaçlar

Rifampisin



5,6,9,17,19,21-Heksahidroksi-23-metoksi-2,4,12,16,18,20,22-heptametil-8 [N-(4-metil-1-piperazinil) formimidoil] -2,7-(epoksipentadeka [1,11,13] trienimino)nafto [2,1-b] furan-1,11(2H)-dion 21-asetat

Yarı sentetik bir antibiyotik olup 3-formilrifampisin SV'nin tetrahidrofuran içerisinde 1-amino-4-metilpiperazinle reaksiyonundan, Maggi ve arkadaşları tarafından 1966 yılında elde edilmiştir (15).

Kırmızı turuncu bir tozudur. e.d. 183-188° (dekompozisyon) (16).

Kloroform ve dimetil sülfoksitte kolayca çözünür; metanol ve tetrahidrofuranda çözünür; su, aseton ve karbontetraklorürde az çözünür(16).

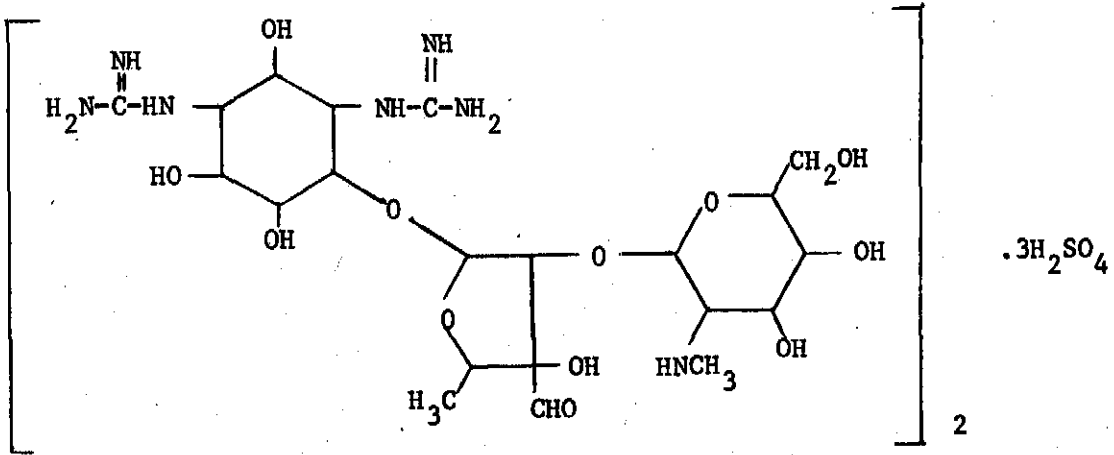
Rifampisin'in tanınmasında sarı-turuncu renginden, ferri iyonları ile pembe-kırmızı (17) ve alüminyum klorür ile kiraz kırmızısı (18) renk vermesinden yararlanılır.

Maddenin miktar tayini için literatürde doğrudan doğruya (19,20) veya sodyum nitrit (21) ve alüminyum klorür (22) ile oluşan renkli ürünler üzerinden ölçüme dayanan spektrofotometrik yöntemler kayıtlıdır.

Rifampisin'in ayırımı ve tanınması amacıyla ince tabaka kromatografisi yöntemi de literatürde bulunmaktadır (23,24).

Günlük 600 mg dozda, oral olarak kullanılır (12).

Streptomisin sülfat



0-2-Deoksi-2-(metilamino)- α -L-glukopiranosil-(1 \rightarrow 2)-0-5-deoksi-3-C-formil- α -L-liksofurasil-(1 \rightarrow 4)-N,N'-bis(aminoiminometil)-D-streptamin sülfat

Streptomyces griseus (krajinsky) Waksman et Henrici (Fam. Akti -
nomyceae) suşlarından elde edilen bu antibiotik, ilk kez Schatz ve ar-
kadaşları tarafından 1944'de izole edilmiştir (25).

Beyaz veya hemen hemen beyaz, kokusuz veya az kokulu, hafif acı
tatta katı bir maddedir (26).

Suda çok çözünür; etanolde çok güç çözünür; kloroform ve eterde
pratik olarak çözünmez (26).

Maddenin farmakopelere göre tanınmasında, sülfürik asitle verdiği
streptidin sülfatın pikrik asitle muamelesiyle oluşan kristallerin eri-
me derecesinden; sodyum hidroksitle hidrolizinden sonra hidroklorik
asidli ortamda demir(III)klorürle parlak mor (Maltol testi), α -naftol-
sodyum hipobromür ile kırmızı-mor renk (Sakaguchi testi) vermesinden;
ayrıca sülfat iyonu karakteristik reaksiyonlarından yararlanılır(26,29).

Maddenin tanınması için literatürde p-dimetilaminobenzaldehid-
asetil aseton (Morgan-Elson belirteci) (30,31), rezorsinol-sülfürik
asid (32), nötr, alkali ve asid ortamlarda sodyum nitroprussiyat (33),
sodyum nitroprussiyat-potasyum heksasiyanoferrat (31,34), molibdofos -
forik asid (34), α -naftol-diasetil (35), sodyum hipobromür-potasyum
iyodür-sülfürik asid-nişasta (36), prokain hidroklorür (37), sülfürik
asid (34,38), fosforik asid (38), o-dinitrobenzen (39), fluoreskamin
(40) gibi ajanlar ve Maltol (31) ve Sakaguchi (34) testleri kayıtlıdır.

Bu ajanlardan Morgan-Elson (41,42), sodyum nitroprussiyat-potas-
yum heksasiyanoferrat (43,44), α -naftol-diasetil (45), 2,7-naftalendiol-
diasetil (46), Sakaguchi (47,48), Maltol (49,50) belirteçleri çeşitli
araştırmacılar tarafından maddenin kolorimetrik tayinine uygulanmıştır.

Literatürde ayrıca 4-(4-(p-klorofenazo)-1-naftil) semikarbaziñ (51), molibdofosforik asid-bakır tartarat (52), oksalik asid dihidrazin-bakır asetat (53), 2,4-dinitrofenilhidrazin (54), Raynekat tuzları (55,56), sodyum hidroksid-pikrik asid (57), periyodik asid-sodyum arsenit-fenol-sülfirik asid (58), periyodat-tiyobarbitürik asid (59), bromtimol mavisi (60) ve tropaeolin 00 (61) belirteçleriyle kolorimetrik veya spektrofotometrik; ninhidrin (62), 9-hidrazinoakridin (63) ve sodyum 1,2-naf-takinon-4-sülfonik asid (64) belirteçleriyle fluorometrik miktar tayini yöntemleri bildirilmektedir.

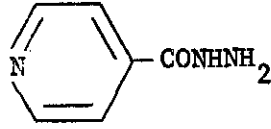
Maddenin miktar tayini amacıyla farmakopelerde kayıtlı olan yöntemler ise mikrobiyolojik (26) ve bromometriktir (29).

Pek çok araştırmacı maddenin tanınması ve ayırımı amacıyla kağıt (65-75) ve ince tabaka kromatografileri (76-90) üzerinde çalışmışlardır. Bu çalışmalarda, kromatogramlarda streptomisin belirlenmesinde Saka - guchi (67-72), sodyum nitroprussiyat-potasyum heksasiyanoferrat (67, 80,81), iyot buharları (68,89), sodyum nitroprussiyat-potasyum permanganat (69,82,84), potasyum nitrat-potasyum heksasiyanoferrat, anilin-laktik asid-pikrik asid (69), p-dimetilaminobenzaldehid-kalay klorür (70-89), kanaverin (72), α -naftol-diasetil (73-75,85), ninhidrin (78), amonyaklı bakır sülfat (83), p-dimetilaminobenzaldehid-ninhidrin (84), ninhidrin-bakır nitrat (86), kadmiyum asetat-ninhidrin (87), amonyak-antimon(III) klorür-asetik asid, anilin-fosforik asid, diazolanmış benzidin, anisal-dehid-fosforik asid, kloramin-T-triklorasetik asid, rodamin B, Morgan-Elson, potasyum heksasiyanoferrat-ferri klorür (86), potasyum permanganat (88), potasyum iyodür (90) ve periyodat-pikrik asid (91) belirteçlerinden yararlanılmıştır.

Osamu ve arkadaşları ise streptomisinin gaz kromatografisi ile analizi üzerine çalışmışlardır (92).

Madde tüberküloz tedavisinde intramüsküler yolla, haftada 1g'dan, günde 1 g'a kadar değişen dozlarda kullanılır (12,13).

İsoniazid



4-Piridinkarboksilik asid hidrazidi

İlk kez 1912 yılında Meyer ve Mally tarafından etilisonikotina-tın hidrazinle kondensasyonu ile elde edilmiştir (93). Tüberkülostatik etkisi ise 1952 yılında saptanmıştır (10,11).

Renksiz veya beyaz renkli kristaller ya da kristalimsi tozdur; kokusuz ve hafif acı tattadır. e.d.170-73° (26).

Suda kolayca, etanolde az çözünür; kloroformda ve eterde ise çok güç çözünür (26).

Farmakopeler, maddenin tanınmasında, susuz sodyum karbonat ile ısıtılması sonucu çıkan piridin kokusundan, vanilinle oluşan hidrazon kristallerinin erime derecesinden, 2,4-dinitroklorobenzenle kırmızı-mor renk oluşturmasından ve UV spektrumundan yararlanılabileceğini belirtmektedirler (26).

Literatürde maddenin tanınması amacıyla çeşitli aldehid ve ketonlar (94-101), König reaksiyonu (96, 102-104), polinitrofenoller, potasyum permanganat-fosforik asid (105), naftalensülfonik asid türevleri

(95, 106), amonyum vanadat (106), trifeniltetrazolyum klorür (107), dimetilglioksim (108), modifiye edilmiş Dragendoff (109), etilenik dikarboksilli asidler (110,111), o-, m-dinitrobenzen (39,101), 2,4-dinitroklorobenzen (95,102), 3,4-dinitrobenzoik asid (112), 7-kloro-4-nitrobenzo-2-oksa-1,3-diazol (113), sodyum aminopentasiyanoferrat (95,114), sodyum nitroprussiyat (99,115), potasyum heksasiyanoferrat (115,116), molibdofosforik asid (99,117), potasyum iyodür (104), potasyum bikromat (117), potasyum iyodat (118), selenyum dioksid (95,118), gümüş nitrat (95, 101), merkürü (95, 101), kadmiyum (101), arsenik, antimon, kalay tuzları (119), ferri klorür (98), ninhidrin (120), ferri klorür-2,2'-bipiridil (121) belirteçleriyle reaksiyonlarından yararlanılan yöntemler kayıtlıdır.

Maddenin tanınması amacıyla uygulanan yukarıda belirttiğimiz reaksiyonlardan aldehid bileşikleri (95,99,101,122-132), naftalen türevleri (133-136), 2,4-dinitrokloro (95,137) ve 2,4-dinitrofluorobenzen (138,139), m-dinitrobenzen (140,141), 3,4-dinitrobenzoik asid (142), König reaksiyonu (104,143-145), molibdofosforik asid (123,146), lityum-sodyum molibdofosfotungustat (147), Raynekat tuzları (148), amonyum vanadat (149,150), sodyum nitroprussiyat (151,152), sodyum pentasiyanoaminoferrat (153,154), potasyum heksasiyanoferrat (155,156), ferri klorür-2,2'-bipiridil (121), bakır tuzları (157,158) ve ninhidrin (120) ile yürütülenler isoniazidin kolorimetrik ve spektrofotometrik tayinlerinde de uygulanmıştır. Literatürde ayrıca maddenin epoksidler (159,160), pikril klorür (161), p-nitrobenzendiazonyumfluoroborat (162), trifeniltetrazolyum klorür (163), 4-piridilpiridinyum klorür (164,165), kateşol (166), trinitrobenzensülfonik asid (167), 7-kloro-4-nitrobenzo-2-oksa-1,3-diazol

(168,169), 9-kloroakridin (170) ile kolorimetrik ve β -diketonlarla(171), fluorometrik miktar tayinleri kayıtlıdır.

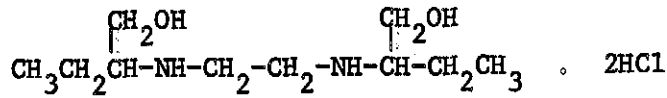
Farmakopelerde ise isoniazid miktar tayini için iyodometrik ve bromometrik titrasyonlar verilmektedir (26-29).

Pekçok araştırmacı tarafından maddenin kağıt (172-186) ve ince tabaka kromatografisi (187-196) ile analizi yapılmıştır. Araştırmacılar kromatogramlarda lekelerin belirlenmesinde çeşitli aldehidler (172,175, 178,191,195), 2,4-dinitrokloro-(172,176) ve 2,4-dinitrofluorobenzen (172,184), diazolanmış p-nitroanilin (172), pikril klorür (172,185), pikrik asid, salisilik asid- pikrolonik asid (191), gümüş nitrat (174, 178,195), civa nitrat (193), 1,2-naftakinon-4-sülfonik asid (177,178), sodyum pentasiyanoaminoferrat (177,178,195), sodyum nitroprussiyat, kinhidron, piridin-asetaldehid (183), potasyum heksasiyanoferrat-ferri klorür (181,182,195), ferri klorür-iyot (194), iyot-potasyum iyodür(191), iyot buharları (194,195), potasyum permanganat (193,195), bakır sülfat-benzidin (184,190), amonyaklı bakır sülfat (189), benzoil klorür (178), kloranilik asid (180), ninhidrin (183), 2,4,6-trinitrobenzen sülfonik asid (185), barbitürik asid-klorotiyosiyanojen (186), molibdofosforik asid (187,194,195), Folin-Ciocalteu (187,195), trifeniltetrazolyum klorür (188, 195), sülfürik asid (190,194), amonyum vanadat, rezorsin (191), bromtimol mavisi (192), modifiye Dragendorff (193,194), iyodoplatinat (194,195), amonyum molibdat-oksalik asid, ditiyokarbamat (195) gibi belirteçlerden ve König reaksiyonundan (172,177,179,181,182) yararlanmışlardır.

Maddenin gaz kromatografik analizi üzerinde de çalışılmıştır(197).

İsoniazid, oral veya intramüsküler olarak, günde 5-10 mg/kg arasında değişen dozlarda tüberküloz tedavisinde kullanılır (12,13).

Etambutol Dihidroklorür



(+)-2,2-(Etilendiimino)di-1-butanol dihidroklorür

Etambutol ilk kez 1961 yılında Wilkinson ve arkadaşları tarafından (+)-2-aminobutanolün etilendiklorür ile alkillenmesi yoluyla; yine aynı araştırmacılar tarafından 2-aminobutanolün gliksal ile kondensasyonu ve daha sonra sodyum borohidürle redüksiyonundan elde edilmiştir (198).

Beyaz kristalize bir tozdur, kokusuz veya hemen hemen kokusuzdur. e.d.198.5-200.3°, $[\alpha]_D^{25} + 5.5^\circ \pm 0.4^\circ$ (su) (28).

Suda çok çözünür; etanolde kolayca, kloroformda güç çözünür; eterde hemen hemen çözünmez (28).

Maddenin farmakopelere göre tanınmasında, IR spektrumunun ve Kieselgel plaklar üzerinde yapılan ince tabaka kromatografisinde, etil asetat-glasyal asetik asid-hidroklorik asid-su (11:7:1:1) sistemindeki, Rf değerinin standartla karşılaştırılması; bakır sülfatla koyu mavi renk oluşturması ve klorür reaksiyonlarını vermesinden yararlanılır (28).

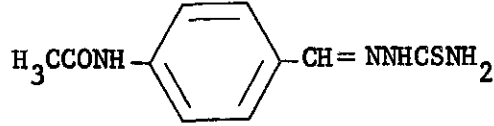
Miktar tayini için farmakopelerde glasyal asetik asidli ortamda perklorik asidle titrasyon yöntemi verilmektedir (28). Literatürde ise bromtimol mavisi (119), amonyum raynekat (200) ve bakır(II)tuzları (201-205) ile oluşan renklere dayanan kolorimetrik veya spektrofotometrik yöntemler kayıtlıdır.

Garcia Carro (192) ve Schmidt (194), etambutolün ince tabaka kromatografisi ile analizi üzerinde çalışmışlar ve kromatogramlarda lekelerin belirlenmesinde potasyum permanganat, ardından bromtimol mavisi (192), ferri klorür, iyot ve ferri klorür-iyot (194) belirteçlerinden yararlanmışlardır.

Maddenin analizinde gaz kromatografisi yöntemi de çeşitli araştırmacılar tarafından başarıyla uygulanmıştır (197,206,207).

Günlük 15-30 mg/kg doz aralığında, oral yolla tüberküloz tedavisinde kullanılır (12).

Tiasetazon



p-Asetamidobenzaldehyd tiyosemikarbazon

1946 yılında, Domağk ve arkadaşları tarafından p-asetamidobenzaldehydin tiyosemikarbazin ile etanolü ortamda reaksiyonundan sentez edilmiştir (208).

Ufak parlak sarı kristallerdir, acı tattadır. 225-230^o de dekompozisyonla erir (16).

Sıcak etanolde çözünür; soğuk etanolde çok az çözünür. Su, aseton, benzen, kloroform, karbontetraklorür ve petrol eterinde çözünmez(16).

Maddenin teşhisi amacıyla pek çok sayıda belirteç denenmiş, oluşan renk veya renkli çökeltilerden maddeyi tanımak mümkün olmuştur. Selenyum dioksid (118), vanilin (209), p-dimetilaminobenzaldehyd (98,209),

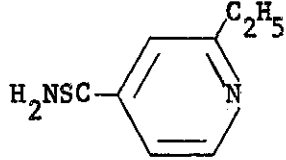
nitrik asid, sodyum hipoklorür, fenol karşısında sodyum hipoklorür, sülfürük asid, iyot, brom, rezorsinol (209), bakır tuzları (211), civa tuzları (210-212), gümüş tuzları (210,211), nikel, palladyum tuzları (211), sodyum plumbit, kurşun asetat, potasyum iyodür, potasyum tetraiyodomerkürat (210), ferri klorür (98,210), heksakloroplatinik asid, altın bromür (211), pikrik asid, p-aminofenilmetil keton (209), molibdofosforik asid (212), 2,4-dinitrofenilhidrazin (213), 2,6-dibromo-p-benzokinonklorimid (214), kromotropik asid (215), sodyum nitroprussiyat-hidroksilamin hidroklorür (Grote ajanı) (216), sodyum nitroprussiyat (217) ve Nessler belirteci (208,210), bu amaçla kullanılabilecekleri literatürde belirtilen ajanlardır.

Maddenin kantitatif tayini için p-dimetilaminobenzaldehid (124, 217) ve molibdofosforik asid (212) ile renk reaksiyonlarına dayanan kolorimetrik yöntemler geliştirilmiştir. Bunlardan başka α -naftilamin (218), N-(1-naftil)etilendiamin (219-221), N,N-dimetil- α -naftilamin (222), N-fenil- α -naftilamin-sodyum nitrit-amonyum sülfamat (223), N-(1-naftil)-N^o,N^o-dietil-propilendiamin-sodyum nitrit-amonyum sülfamat (224), sodyum nitroprussiyat-hidroksilamin hidroklorür (216,225), indol (226), timol (227) ve 2,6-diklorobenzokinonklorimid (228,229) belirteçleri ile de miktar tayini yöntemleri bildirilmiştir.

Tiasetazonun kağıt ve ince tabaka kromatografisi üzerine çalışan araştırmacılar (217,230, 193,233), kromatogramlarda lekelerin saptanmasında fenil- α -naftilamin (230), bakır sülfat (217), iyodazid, civa fluoressen (233), civa nitrat, potasyum tetraiyodobismutat (193) belirteçlerini kullanmışlardır.

Tüberküloz tedavisinde günlük 150 mg dozda, oral olarak kullanılır (12).

Etionamid



2-Etil-4-piridinkarbotiyoamid

1956 yılında Lieberman ve arkadaşları tarafından 2-etil-4-siyano-piridin, trietanolinli ortamda hidrojen sülfür ile muamelesinden elde edilmiştir (234).

Parlak sarı kristallerdir. e.d. 157-62° (27) ve 161-65° (28) (dekompozisyon) olarak bildirilmektedir.

Suda çözünmez; metanolde çözünür; etanolde az, eter ve kloroformda güç çözünür (27,28).

Farmakopelerde maddenin tanınmasında IR spektrumunun standartla karşılaştırılmasından; etanoldeki çözeltisinin UV spektrumundan; sodyum hidroksitle ısıtıldığında amonyak ve hidroklorik asitle ısıtıldığında hidrojen sülfür çıkmasından yararlanılır (27,28). Literatürde ayrıca hidrazin hidrat ile hidrojen sülfür oluşturma (235) ve sodyum aminopentasiyanoferrat-laktoz belirteci (114) ile renk vermesi de etionamidin tanınmasında kullanılmıştır.

Literatürde maddenin miktar tayini için osmiyum tetroksid (236), hidrokinon-hidrojen peroksid (237), fluoroglusinol-hidrojen peroksid (238), sodyum nitroprussiyat (239), bromsiyan-p-fenilendiamin (240), palladyum klorür (241) ve 2,3-dikloro-1,4-naftakinon (242) belirteçleriyle oluşan

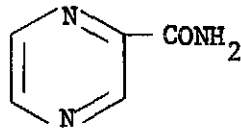
renklerden yararlanılarak yapılan kolorimetrik ve spektrofotometrik yöntemler kayıtlıdır. Etionamidin miktar tayini için, farmakopelerde, arjantometrik (28) ve spektrofotometrik (27) yöntemler verilmektedir.

Maddenin kağıt (233,243-245,247) ve ince tabaka kromatografisi (189,192,193,240,246,247) üzerinde çeşitli araştırmacılar çalışmışlardır. Bu çalışmalarda kromatogramlarda lekelerin belirlenmesinde amonyaklı gümüş nitrat (243,246,247), Dragendorff (243,247), osmiyum tetroksid buharları (243,246), amonyaklı bakır sülfat (189), hidrojen peroksit, sodyum nitroprussiyat-hidroksilamin hidroklorür (Grote ajanı) (247), iyodazid (233, 247), civa fluoressân (233), potasyum permanganat ve civa(II)nitrat (193) belirteçleri kullanılmıştır.

Calo ve arkadaşları da etionamidin gaz kromatografik analizi için yöntem geliştirmişlerdir (248).

Tüberküloz tedavisinde oral yolla, günlük 500 mg-1 g arasında değişen dozlarda kullanılır (12).

Pirazinamid



Pirazinkarboksamid

İlk kez 1936 yılında Dalmer ve Walter tarafından metil pirazinoatın aminolizi ile elde edilmiştir (249).

Beyaz veya hemen hemen beyaz, kokusuz, hafif acı tatta, kristalize bir tozdur. e.d. 188-91^o (28).

Suda az, etanolde güç çözünür; eter ve kloroformda çözünür (28).

Farmakopelere göre maddenin tanınmasında IR ve UV spektrumlarının

standartla karşılaştırılması ve sodyum hidroksidle ısıtıldığında amonyak çıkartmasından yararlanılır (27,28). Maddenin tanınmasında, ayrıca sodyum aminopentasiyanoferrat (250), sodyum aminopentasiyanoferrat-laktoz (114), p-dimetilaminobenzaldehid ve sodyum nitroprussiyat (250) belirteçleriyle renk vermesinden de yararlanılmaktadır.

Maddenin kantitatif tayini için literatürde sodyum nitroprussiyat (151,153,154), -pirazinoik asid üzerinden- ferroamonyum sülfat (251), kobalt klorür-gliserol-hidrojen peroksid (252) ve bromsiyan (253) ile oluşan reaksiyonlara dayanan spektrofotometrik ve kolorimetrik yöntemler; farmakopelerde ise asidimetrik titrasyon yöntemi (28) kayıtlıdır.

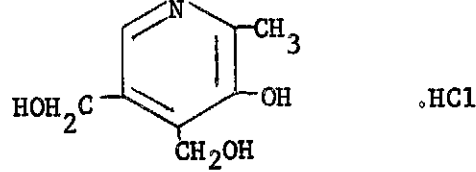
Freeksen ve arkadaşları (255) maddenin kağıt kromatografisi ile; Felder ve Tiepolo (256), Güven (189) ve Ignat (257) ince tabaka kromatografisi ile analizi üzerinde çalışmışlardır. Bu çalışmalarda kromatogramlarda lekelerin belirlenmesinde amonyaklı bakır nitrat (189) çözeltisinden yararlanılmıştır.

Maddenin gaz kromatografik analizi ise Calo ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilmiştir (248).

Pirazinamid, oral yol ile, günlük 15-25 mg/kg arasında değişen dozlarda kullanılır (13).

Günümüzde Tüberküloz Tedavisinde Çok
Kullanılan Yardımcı İlaçlar

Piridoksin Hidroklorür



5-Hidroksi-6-metil-3,4-piridin dimetanol hidroklorür

1938 yılında Lepkovsky (258) tarafından pirinç kepeğinden hidroklorür tuzu halinde izole edilmiş, 1939 yılında ise siyanoasetamid ve etoksiasetilasetonun kondensasyonu ile sentez edilmiştir (259).

Renksiz veya beyaz renkli kristaller, ya da beyaz kristalize tozdur. e.d. 205-211^o (kısmen dekompozisyon) (26).

Suda kolay çözünür; etanolde az çözünür; kloroform ve eterde pratik olarak çözünmez (26).

Maddenin farmakopelere göre tanınmasında, 2,6-diklorokinonklorimidle hızla kaybolan mavi renkten sonra oluşan kırmızı renkten; fosfotungustik asitle oluşan beyaz çökektiden ve klorür iyonu karakteristik reaksiyonlarından yararlanılır (26-29).

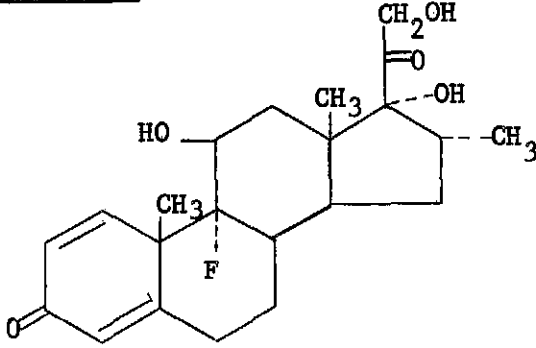
Maddenin miktar tayini amacıyla farmakopelerde kayıtlı olan yöntem ise susuz ortamda perklorik asitle titrasyondur (26-29).

Maddenin çeşitli amaçlarla ayırımı ve teşhisi için araştırmacılar kağıt kromatografisi (260-281) ve ince tabaka kromatografisinden yararlanmışlardır (282-303). Lekelerin belirlenmesinde UV ışık (260,264,270,272-274,276,278,286,294,295,300,302,303), amonyak buharlarından sonra UV ışık, 2,6-diklor- ve 2,6-dibromkinonklorimid (Gibbs Belirteci) (269,282,283,292,296,303,304), ferri klorür (98,275,285,292,298,303), fosfo-

molibdik asid-fosforik asid (263), diazolanmış p-aminoasetofenon (267), diazolanmış sülfanilik asid (275,277), bakır sülfat-amonyum hidroksid (288), diazolanmış p-nitroanilin (292,296,303), ninhidrin (293), Rodamin B/UV (299), Dragendorff (98,303), o-toluidin, potasyum permanganat ve ferri klorür-potasyum heksasiyanoferrat (303) belirteçlerinden yararlanılmıştır.

Madde B grubu vitaminlerden olup değişik amaçlarla kullanılır. Tüberkülozda, profilaktik amaçla günlük 10 mg, tedavi amacıyla 50-100 mg doz aralığında, oral olarak kullanılır (13).

Deksametazon



9 α -Fluoro-11 β ,17 α , 21-trihidroksi-16 α -metilpregna-1,4-dien-3,20-dion

1958 Yılında Arth ve arkadaşları (305) ve aynı yılda Oliveto ve arkadaşları (306) tarafından sentez edilmiştir.

Parlak beyaz kristaller veya kristalimsi tozudur. Kokusuz ve hafif acı tattadır. Yaklaşık 250° de dekompozisyonla erir (26).

Suda pratik olarak çözünmez; aseton ve etanolde az çözünür; kloroformda güç çözünür (26-29).

Maddenin tanınması amacıyla farmakopeler erime derecesinden, IR

absorpsiyon spektrumunun, 239 nm da ekstinksiyonunun standartla karşılaştırılmasından ve fenil hidrazinle oluşan hidrazonunun 423 nm daki ekstinksiyonundan yararlanılır. Ayrıca ince tabaka kromatografisi ile ayrılan ve p-toluen sülfonik asid-etanol- propilen glükol ile belirlenen lekelerin karşılaştırılması, kromik-sülfürik asid reaksiyonu, potasyum bakırtartarat ile oluşan kırmızı renkli çökeltiden ve alizarin kompleksisodyum asetat ve asetik asidli ortamda ser nitratla oluşan koyu mor renkten yararlanılır (26-29).

Maddenin miktar tayini için, farmakopeler, ince tabaka kromatografisi ile ayrıldıktan sonra kazınarak alınan numune veya direkt numunenin tetrametilamonyum hidroksid ve trifeniltetrazolyum klorür veya tetrazolyum mavisi ile reaksiyonundan sonra ekstinksiyonun ölçülmesi yöntemini verirler (26-29).

Pekçok araştırmacı maddenin kromatografik analizi üzerinde çalışmıştır (307-323). Lekelerin kromatogramda belirlenmesinde, UV ışık (307-310, 313), anisaldehyd-sülfürik asid (310), derişik sülfürik asid/ısı (307-310, 316, 322, 323), 2,5-difenil-3-(4-stirilfenil) tetrazolyum klorür (311, 313), tetrazolyum mavisi (308-310, 313, 318), trifeniltetrazolyum klorür (313, 318), asetik asid-konsantre sülfürik asid (316), isoniazid (310, 318), sülfürik asid-2,4-dinitrofenilhidrazin (308, 319), asetik asid-sülfürik asid-p-dimetilaminobenzaldehid (319), fosforik asid-vanilin (310) ve sülfürik asid-vanilin (310, 316, 323) belirteçleri kullanılmıştır.

Başlıca antiinflamatuvar olarak, bunun dışında çeşitli amaçlarla kullanılır. Tüberküloz tedavisinde günlük 20-60 mg doz aralığında kullanılır (13).

Tüberkülostatik İlaçların Yanyana Analizi

Literatürde tüberkülostatik ilaçların yanyana analizleri üzerinde yeterli çalışma bulunmamakta ve bu konudaki araştırmalarda geliştirilen yöntemlerin çoğunluğu karışımdaki ilaçların sadece bir tanesinin tayinine olanak vermektedir (39,98,114,117,118,151,199,201,203,205,217,252,253).

Tüberkülostatik ilaç karışımlarının kağıt kromatografisi ile ayırımı ve tanınması amacıyla yaptığı bir çalışmada Goeckeritz (233), tiasetazon ve etionamidin, metanol-su (50:50) çözücü sisteminde ve pH 13 tamponuyla empregne edilmiş Schleicher-Schüll kağıt üzerinde, metanol-su (15:85) çözücü sisteminde ve aynı cins kağıt üzerinde ayrıldığını belirtmektedir. Araştırmacı, maddelere ait lekelerin yerlerini iyodazid ve civafluoressein belirteçleriyle saptamıştır. Bu çalışmada günümüzde kullanılan diğer tüberkülostatik ilaçlar üzerinde durulmamıştır.

İnce tabaka kromatografisi ile çalışan Güven (189) ise, isoniazid, etionamid ve pirazinamidin Kieselgel G plaklar üzerinde metanol, kloroform ve etanol çözücü sistemleriyle ayrılabilindiklerini saptamıştır. Güven, bu ilaçların kromatogramda belirlenmesinde amonyaklı bakır sülfat belirteci kullanmıştır.

Ignat ve arkadaşları (257), çalışmalarında vitamin C-isoniazid-pirazinamid preparatlarından pirazinamidi, Kieselgel G plaklar üzerinde benzen-kloroform-asetik asid (8:1:1) çözücü sisteminde, ince tabaka kromatografisi ile ayırmışlardır.

Ahrend ve Tiesen (193), toksikolojik açıdan önemli 180 ilaç üze-

rinde yaptıkları sistematik ince tabaka kromatografisi araştırmalarında, diğer gruplardaki ilaçların yanında isoniazid, etionamid ve tiasetazonu da incelemişlerdir. Sözü edilen ilaçlar, Kieselgel G plaklar üzerinde, metanol, kloroform-aseton (9:1), kloroform-butanol-amonyak (70:40:5), n-butanol-asetik asid-su (4:1:5) çözücü sistemlerinde ayrılabilmekte - dir. Ancak bu çözücü sistemlerinden metanolde tiasetazon ve etionamidin Rf değerleri birbirine yakın bulunmaktadır. Bu araştırıcılar, lekelerin belirlenmesinde 19 belirteç kullanmışlar ve bu belirteçlerden merküro nitratın, sözü edilen üç tüberkolostatik ilaç için, modifiye Dragendorff belirtecinin ise isoniazid ve tiasetazon için uygun olduğunu bildirmişlerdir.

Garcia Carro (192) da, çeşitli tüberkülostatik ilaçlar üzerinde spektrofotometrik, volumetrik ve kromatografik parametreleri incelediği bir çalışmasında, etambutol, etionamid ve isoniazidin metanol-amonyak-su (100:5:1) çözücü sisteminde, Kieselgel G plaklar üzerinde farklı Rf değerler vererek ayrılabildiklerini göstermiştir. Lekelerin yerlerini, kromatograma önce potasyum permanganat ve bunu takiben bromtimol mavisi çözeltisi püskürterek saptamıştır.

Schmidt (194), aralarında isoniazid ve etambutolün de bulunduğu 200 maddenin ince tabaka kromatografisi ile ayırımını, Kieselgel GF₂₅₄ plaklar üzerinde ve kloroform-metanol-amonyak (85:14:1), kloroform-metanol-formik asid (85:10:5), kloroform-aseton (90:10) çözücü sistemlerinde gerçekleştirmiştir. Isoniazid lekelerinin belirlenmesinde 254 nm de UV ışık, modifiye Dragendorff, iyot, potasyum iyodoplatinat, demir (III)klorür-iyot, sülfürik asid, gümüş nitrat, molibdofosforik asid; etambutol lekelerinin belirlenmesinde ise demir(III)klorür, iyot ve

demir(III)klorür-iyot belirteçleri kullanılmıştır.

Deodhar ve arkadaşlarının (124) çalışmalarında, isoniazid ve tiasetazonun p-dimetilaminobenzaldehid belirteciyle verdiği renklerden kantitatif amaçla yararlanılmış, bu ilaçları içeren tabletlerden, her iki maddenin de kolorimetrik miktar tayini yapılmıştır. Araştırmada, isoniazidin belirteçle hafif asidik ortamda, tiasetazonun ise alkali ortamda verdiği renkten yararlanılarak farklı dalga boylarında ölçüm yapılmıştır.

PRATİK KISIM

P R A T İ K K İ S İ M

M a t e r y a l

- Tüberkülostatik ilaçlar ve yardımcı ilaçlar*:

Rifampisin
Streptomisin sülfat
İsoniazid
Etambutol dihidroklorür
Tiasetazon
Etionamid
Pirazinamid
Piridoksin hidroklorür
Deksametazon

- Kromatografik çalışmalarda kullanılan çözücüler:

Amonyak %25 (Merck)	Etanol %95 (Tekel)
Asetik asid %99 (Merck)	Etilasetat (Merck)
Aseton (Merck)	Kloroform (Merck)
Benzen (Merck)	Metanol (Merck)
Butanol (Fluka)	

- Kromatografik çalışmalarda kullanılan adsorbanlar:

Kieselgel G Tip 60 (Merck)
Kieselgel GF₂₅₄ Tip 60 (Merck)

- Belirteçlerin hazırlanmasında kullanılan kimyasal maddeler, ilgili ekte verilmektedir.

- Kromatografik çalışmalarda kullanılan diğer malzeme:

Otomatik plak kaplama aygıtı (Camag)
20X20 cm ve 10X20 cm boyutlarında ve 4 mm kalınlığında cam plaklar
20X20 cm boyutlarında 'ince tabaka küvetleri' (Camag)
Tatbik şablonu (Camag)
Laboratuvarlarda hazırlanmış kılcallar
Microscaps^R (Drummond)
Balon jojeler: 25 ml, 50 ml, 100 ml.
Cam atomizerler
Azot gazı (Habaş)

*Araştırmalarımızda kullanılan ilaçlar Refik Saydam Merkez Hıfzıssıhha Enstitüsü ve çeşitli ilaç fabrikalarından sağlanmıştır.

Y ö n t e m l e r

Plakların Hazırlanması:

Kromatografik çalışmalarda kullanılan plaklar, 30 g adsorbani 65 ml suda 3 dakika çalkalayarak hazırlanan süspansiyonla, 0.3 mm kalınlıkta kaplanmış; 15-20 dakika oda temperaturünde kurutulduktan sonra etüvde 110°C da 1 saat aktive edilmiştir.

Küvetlerin Hazırlanması

Kromatografi küvetleri yıkanıp, kurutulduktan sonra çalışmalarda kullanılacak olan çözücü sistemleriyle bir gece bekletilerek doyurulmuştur.

Kromatografik Ayırım ve Rf Değerlerinin Saptanması

İnce tabaka kromatografisi ile ayırım ve Rf değerlerinin saptanması çalışmalarında Kieselgel GF₂₅₄ ile kaplanmış plaklar kullanılmıştır. Plaklara alt sınırdan 2.5 cm yukarıya ve 1.5 cm ara ile, streptomisin sülfatın sudaki, diğer ilaçların etanoldeki yaklaşık %0.1'lik çözeltilerinden 5 µl civarında tatbikler yapılmıştır. Plaklar üzerinde aşağıda içerikleri ve ileride kullanılacak kod numaraları belirtilen çözücü sistemlerinde 12 cm sürüklenme yapılmıştır:

- S-1 Metanol
- S-2 Kloroform-Metanol-Butanol (2:3:1)
- S-3 Kloroform-Metanol-Butanol (2.5:2.5:1)
- S-4 Kloroform-Metanol-Butanol (2:2:2)
- S-5 Kloroform-Metanol-Butanol (2:3.5:1)
- S-6 Metanol-Etil asetat-Benzen (3:2:1)
- S-7 Metanol-Etil asetat-Benzen (2:2:2)
- S-8 Metanol-Benzen-Butanol-Asetik asid (3:2:2:0.5)
- S-9 Metanol-Aseton-Butanol-Asetik asid (2:3:3:0.5)
- S-10 Metanol-Etil asetat-Butanol (3:2:1)
- S-11 Metanol-Etil asetat-Butanol (2:2:2)
- S-12 Kloroform-Metanol-Butanol-Amonyak %12.5 (2:2:2:0.2)
- S-13 Kloroform-Metanol-Butanol-Amonyak %12.5 (2:2:2:0.05)

Küvetlerden dışarı çıkarılan plaklar, çözücü artıkları uçuncaya kadar oda temperaturünde bekletildikten sonra, streptomisin sülfat ve etambutol dihidroklorür dışındaki maddelere ait lekelerin yerleri UV ışıkta 254 nm de saptanmıştır. Daha sonra iyot buharları ile doyurulmuş bir tankta 5 dakika kadar bekletilerek bütün maddelere ait lekeler belirlenmiştir.

Rf değerlerinin saptanması amacıyla yapılan kromatografi çalışmaları 18°C de yürütülmüştür.

Deneyler üç kez tekrarlanmış, birbirinden farklı değerler elde edilen durumlarda ortalama sonuçlar alınmıştır.

İlaçların Belirteçlerle Kromatogramda Kalitatif Tayini

İlaçların belirteçlerle kromatogramda kalitatif tayini çalışmalarında Kieselgel G ile kaplanmış plaklar kullanılmıştır. Plaklara, maddelerin ayırımı amacıyla yapılan çalışmalarda olduğu gibi su ya da etanoldeki yaklaşık %1'lik madde çözeltilerinden 5 µl kadar tatbik edilip, herhangi bir çözücü sisteminde sürükleme yapmaksızın atomizerlerle ve azot gazı yardımıyla, denenecek belirteç püskürtülmüştür. Bazı belirteçlerle hemen oluşan renk, bazı belirteçlerle ise hemen oluşan renkten başka ısı karşısında, hidroklorik asid ve amonyak buharlarına tutulduktan sonra oluşan renkler de araştırılmış ve saptanmıştır.

Bu çalışmalarda uygulanan belirteçlerin bulgular kısmında kullanılacak kod numaraları ve bu belirteçlerle ilgili diğer tamamlayıcı bilgiler ek listede (sayfa 65'de) gösterilmiştir.

Belirteçlerin Duyarlık Sınırlarının Saptanması

Belirteçlerin duyarlık sınırlarının saptanması amacıyla yapılan

çalışmalarda Kieselgel G ile kaplanmış plaklar kullanılmıştır. Streptomisin sülfatın sudaki, diğer ilaçların etanoldeki;

5 μ l de: 10, 5, 2, 1, 0.5, 0.4, 0.3, 0.2, 0.1, 0.05 μ g

ilaç içeren on ayrı konsantrasyonda çözeltileri hazırlanıp, araştırmalar bu çözeltilerle yürütülmüştür.

Belirteçlerle kalitatif tayin amacıyla yapılan araştırmalarda maddelerin çoğunluğu ile çok belirgin veya farklı renkler veren ve bu ilaçların birarada kalitatif tayinlerinde yararlı olabilecek belirteçler seçilmiş, bunların duyarlık sınırları saptanmıştır.

Duyarlık sınırlarının saptanması çalışmaları esas olarak iki aşamada gerçekleştirilmiştir.

I) Bir plağa, her ilacın yukarıda belirtilen on ayrı dilüsyonundan eşit hacimde (5 μ l) tatbik edilmiştir. Böylece seçilmiş her belirteç için, üzerine 90 tatbik yapılan bir plağa herhangi bir çözücü sisteminde sürükleme yapılmaksızın, ilaçlarla çok belirgin veya farklı renkler veren bir belirteç püskürtülmüş ve o belirtecin duyarlı olduğu konsantrasyonlar her madde için saptanmıştır. Bu işlem, seçilen tüm belirteçler için tekrarlanmıştır.

II) İlk aşamada alınan sonuçlara uygun konsantrasyonlardaki ilaç çözeltilerinden bir plağa eşit hacimlerde (5 μ l) tatbik edilip, 'yan-yana ayırım ve Rf değerlerinin saptanması' çalışmalarında uygun olduğu belirlenen çözücü sistemlerinde sürükleme yapıldıktan sonra, ilaçlarla farklı renkler veren belirteç püskürtülmüştür. Olumsuz sonuç alınan ilaç konsantrasyonlarında, işlem, bu ilacın daha yüksek konsantrasyonlardaki çözeltileriyle gözlenebilecek bir renk oluşuncaya kadar

tekrarlanmıştır. İlaçlarla farklı renkler veren her belirteç için bu işlemler yapılmış ve duyarlı konsantrasyonlar saptanmıştır.

Denemeler üç kez yapılmış, birbirinden farklı sonuçlar görülen durumlarda mod değerler alınmıştır.

B u l g u l a r

Kromatografik Ayırım Çalışmaları

İlaçların yanyana kromatografik ayırım çalışmalarında, seçilen çeşitli çözücü sistemlerinde elde edilen Rf değerleri ve bu sistemlerdeki sürüklenme süreleri Tablo I'de toplu olarak gösterilmiştir:

Tablo I

Çözücü Sistemi [#]	Sürüklenme Süresi ^{max}	Rf Değerleri								
		Rif.	Str.	INH	Etb.	Tzn.	Ead.	Pza.	Prd.	Dek.
S-1	50	0.68	0.00	0.48	0.11	0.76	0.71	0.63	0.60	0.75
S-2	74	0.68	0.00	0.53	0.09	0.91	0.88	0.75	0.67	0.95
S-3	80	0.52	0.00	0.50	0.16	0.92	0.90	0.76	0.66	0.94
S-4	90	0.37	0.00	0.38	0.11	0.93	0.88	0.73	0.62	0.97
S-5	85	0.57	0.00	0.45	0.10	0.89	0.85	0.72	0.64	0.94
S-6	57	0.62	0.00	0.50	0.10	0.91	0.87	0.75	0.69	0.91
S-7	53	0.25	0.00	0.37	0.10	0.91	0.90	0.75	0.58	0.94
S-8	90	0.24	0.00	0.48	0.17	0.94	0.90	0.78	0.68	0.98
S-9	70	0.28	0.00	0.55	0.13	0.93	0.86	0.77	0.61	0.97
S-10	60	0.66	0.00	0.46	0.11	0.91	0.86	0.74	0.66	0.92

Tablo I (devamı)

Çözücü Sistemi*	Sürüklenme Süresi**	Rf Değerleri								
		Rif.	Str.	INH	Etb.	Tzn.	Ead.	Pza.	Prd.	Dek.
S-11	80	0.38	0.00	0.37	0.08	0.94	0.90	0.76	0.68	0.97
S-12	87	0.97	0.00	0.63	0.34	0.92	0.92	0.77	0.48	0.90
S-13	93	0.95	0.00	0.49	0.13	0.89	0.89	0.75	0.52	0.92

Tüberkülostatik İlaçlar ve Yardımcı İlaçların Rf Değerleri

Kısaltmalar: Rif.: Rifampisin, Str.: Streptomisin sülfat, INH: İsoniazid, Etb.: Etambutol dihidroklorür, Tzn.: Tiasetazon, Ead.: Etionamid, Pza.: Pirazinamid, Prd.: Piridoksin hidroklorür, Dek.: Deksametazon.

*Çözücü sistemlerinin içerikleri sayfa 26'da gösterilmiştir.

**Sürüklenme süreleri dakika olarak verilmiştir.

Adsorban: Kieselgel GF₂₅₄

Çalışma Temperaturü: 18°C

İlaçların Belirteçlerle Kromatogramda Kalitatif Tayini

Bu çalışmalarda 75 belirteç denenmiştir. Değerlendirmeler yapılırken çok açık, belirsiz veya zeminle yakın tonda renk veren belirteçlerle elde edilen sonuçlar olumsuz kabul edilmiştir. Bu çalışmalarımızın sonuçları Tablo II'de toplu halde verilmiştir.

Tablo II

Befirteçler	İyon	Zemin	Rifampisin	Streptomisin sülfat	Koniazid	Etambutol dihidroklorür	Tiazetazon	Etionamid	Pivazinamid	Fizido kin Hidroklorür	Deksametazon
1. 4-Aminoanğipirin-Potasyum heksaşyanoterrat (324)	NH ₄ İs	Kırmızı-Pembe Bej-Pembe Bej-Pembe	Kırmızı Kahverengi	Mor halka	Beyaz Açık sarı	Beyaz Açık sarı	Sarı	Sarı	Pembe	Beyaz Koyu pembe Açık sarı	
2. Aminolipüzik asid (325)	İs	Açık sarı	Kahverengi	Kahverengi	Koyu sarı	Açık sarı halka Kahverengi		Sarı	Pembe	Sarı	
3. Amonyumiyosyanat-Demir(II)sülfat(326)	İs	Beyaz Koyu bej	Turuncu Kahverengi		Sarı Sarı	Açık sarı	Açık sarı	Açık sarı	Koyu kırmızı	Kahverengi	
4. Arisaldehid-Sülfirik asid (327)	İs	Beyaz Mor	Turuncu Mavi	Kahverengi	Sarı Sarı	Beyaz	Koyu sarı	Sarı Bej-Sarı	Sarı		Lacivert
5. Amömon(III)klorür (328)	İs	Beyaz Bej-Beyaz	Kırmızı Kırmızı Kahverengi	Kahverengi	Kahverengi	Açık kahverengi	Sarı	Sarı			
6. Bakır klorür (329)	İs	Beyaz Açık yeşil	Mor Mor	Açık sarı	Yeşil Koyu sarı	Mavi Mavi	Sarı Sarı	Kırmızı Koyu kırmızı		Açık sarı Sarı kahverengi	
7. Bakır sülfat-Benzidin(330)	İs	Bej-Pembe	Kahverengi-Mor		Mavi-Yeşil	Açık-Mavi	Yeşil-sarı	Koyu-Kırmızı	Açık-yeşil		
8. Bakır sülfat-Dietilamin (331)	İs	Beyaz Açık yeşil	Kırmızı-Mor Kırmızı-Mor	Açık mavi Yeşil	Yeşil Koyu sarı	Mavi Mavi	Sarı-Yeşil Sarı-Yeşil	Kahverengi Kahverengi	Açık pembe Açık pembe	Yeşil Yeşil	
9. 2,2-Bipiridil-Demir(III) klorür (332)	İs	Açık pembe Açık pembe	Kırmızı Kırmızı		Koyu kırmızı Koyu kırmızı	Açık pembe Açık pembe	Koyu pembe Koyu pembe	Sarı-Turuncu Sarı-Turuncu		Turuncu Sarı-Turuncu	
10. Demir(III)klorür (333)	İs	Mor Kahverengi	Koyu mor San	Koyu mor San	Açık mor				Açık sarı	Koyu kırmızı Mor	
11. Demir(III)klorür (334)	İs	Beyaz Koyu bej	Koyu mor Kahverengi	Kırmızı halka	Açık kahverengi Kahverengi	Açık kahverengi	Açık kahverengi	Sarı		Turuncu Koyu sarı	Koyu mor halka
12. Demir(III)klorür-Asetik asid (335)	İs	Bej-Pembe Kahverengi Sarı	Kırmızı-Mor Mor	Kahverengi	Açık kahverengi Koyu Kahverengi	Beyaz	Açık kahverengi	Sarı Mor halka	Beyaz	Turuncu Turuncu	Kahverengi-Siyah
13. Demir(III)klorür-İyot (336)	İs	Açık sarı	Kahverengi	Kahverengi	Kahverengi		Kahverengi	Kahverengi	Kırmızı-Kahverengi		Koyu sarı

Tablo II (devamı)

Beleçler	İf- lem	Zemin	Rifampisin	Streptomisin sulfat	İsonizid	Etambutol dihidroklorür	Tiazozon	Edionamid	Pivazinamid	Flidokain Hidroklorür	Deksametazon
14. Demir(III)klorür- Perklorik asit (337)	Isı	Beyaz	Açık kahverengi	Açık sarı	Açık kahverengi	Sarı	Sarı	Açık kahverengi	Açık kahverengi	Açık kahverengi	Açık kahverengi
15. Demir(III)klorür- Sülfürik asit (338)	Isı	Beyaz	Gri	Kahverengi -Yeşil	Kahverengi- Kırmızı	Kahverengi- Koyu mor	Kahverengi- Koyu kırmızı	Turuncu -Kırmızı	Yeşil	Kahverengi	Koyu gri
16. 2,6-Dibromkinon- klorür (282)	Isı	Açık sarı	Koyu kırmızı	Mor	Koyu sarı	Koyu mor	Koyu kırmızı	Mavi halka	Mavi halka	Mavi halka	Mor halka
17. 2,6-Diklorfenolendo- fenol sodyum (339)	NH ₃ Isı	Mavi-Mor Koyu mor Pembe-Mor	Turuncu Turuncu Kahverengi	Mavi Mavi Mavi	Yeşil-Sarı Sarı Sarı	Pembe	Mavi Mavi-Yeşil Açık mavi	Yeşil halka Yeşil halka Açık sarı	Mavi Mavi Koyu mavi	Pembe Pembe	Mavi Mavi
18. 2,6-Diklorfenolendo- fenol sodyum (340)	Isı	Pembe-Mor Mor-Pembe	Turuncu Kahverengi	Açık mavi	Açık sarı Sarı	Mavi halka Pembe	Açık mavi Açık mavi	Açık sarı Beyaz	Mavi Mavi	Pembe Pembe	Açık mavi Açık mavi
19. 2,6-Diklorfenolendo- fenol sodyum-Güçlü nitrat (341)	Isı	Mavi-Mor	Kahverengi	Kahverengi	Kahverengi	Kırmızı	Koyu pembe	Kırmızı	Mavi halka	Kırmızı	Kırmızı
20. 2,6-Diklorfenolendo- fenol sodyum-Güçlü nitrat (341)	Isı	Açık sarı	Mor	Mor	Koyu-Kırmızı	Kırmızı	Kırmızı	Turuncu	Kahverengi	Kahverengi	Kahverengi
21. p-Dimeşilaminobenzaldehid- (EP-Behteca) (343)	Isı	Bej-Pembe	Koyu mor	Siyah-Mor	Kahverengi	Mor	Koyu-Kırmızı	Kırmızı	Kahverengi	Kahverengi	Kahverengi
22. p-Dimeşilaminobenzaldehid- Asetil aseton (344)	I II	Beyaz	Turuncu	Sarı	Sarı	Sarı	Sarı	Sarı	Sarı	Sarı	Sarı
23. p-Dimeşilaminobenzaldehid- Hidroklorik asit (345)	HCl Isı	Beyaz Beyaz Bej	Kırmızı Açık kahverengi	Mor	Sarı Sarı Sarı	Sarı	Açık sarı Sarı Sarı	Sarı Sarı	Sarı	Sarı	Sarı
24. p-Dimeşilaminobenzaldehid- Hidroklorik asit (346)	Isı	Beyaz Bej-Pembe	Turuncu Kahverengi	Kahverengi	Açık sarı Sarı	Açık sarı Kahverengi	Açık sarı Kahverengi	Açık sarı Kahverengi	Açık sarı Kahverengi	Koyu sarı	Koyu sarı
25. p-Dimeşilaminobenzaldehid- Ninhidrin (34)	Isı	Beyaz Pembe	Kırmızı Koyu pembe	Yeşil halka	Sarı Turuncu	Koyu kırmızı	Pembe	Kırmızı	Koyu turuncu	Kırmızı	Kırmızı

Tablo II (devamı)

Beklenenler	İf-lem	Zemin	Rifampisin	Streptomisin sulfat	İsoniazid	Etambutol dihidroklorür	Tiasetazon	Etkonomid	Pirazinamid	Fridoksin Hidroklorür	Deksametazon
26. p-Dimetilaminobenzaldehid Sülfirik asid (347)	Isı	Bej-Pembe	Mor	Kahverengi	Sarı-Kahverengi	Sarı	Sarı	Sarı	Sarı	Sarı	Sarı
27. 1,3-Dinitrobenzen (310)	Isı	Açık bej	Kırmızı	Sarı	Koyu sarı	Kahverengi	Kahverengi	Sarı	Sarı	Sarı	Sarı
28. 3,5-Dinitrobenzoik asid (348)	Isı	Beyaz	Açık turuncu	Açık sarı	Açık sarı	Açık sarı	Açık sarı	Açık sarı	Açık sarı	Açık sarı	Açık sarı
29. 2,4-Dinitrofenilhidrazin (349)	Isı	Açık sarı	Turuncu	Sarı	Sarı	Turuncu	Açık sarı	Açık sarı	Sarı	Sarı halka	Sarı halka
30. 1-Klor-2,4-Dinitrofenolbenzen (350)	Isı	Beyaz Koyu sarı	Mor Kırmızı- Kahverengi	Kahverengi- Mor	Sarı Siyah-Mor	Kahverengi	Kahverengi	Kahverengi	Kahverengi	Kahverengi	Kahverengi
31. Dragendorff (Modifiye) (351)	Isı	Sarı	Koyu turuncu	Kırmızı	Mavi-Mor halka	Mavi-Mor halka	Mavi-Mor halka	Mavi-Mor halka	Mavi-Mor halka	Mavi-Mor halka	Mavi-Mor halka
32. Dragendorff (Modifiye) (352)	Isı	Sarı Beyaz	Turuncu Kahverengi	Beyaz Kahverengi	Turuncu Turuncu	Pembe Kahverengi	Turuncu Sarı	Kırmızı	Sarı	Sarı Kahverengi	Sarı Sarı
33. Fenol-Sülfirik asid (353)	Isı	Turuncu-Bej	Mor	Kahverengi	Pembe	Pembe	Pembe	Pembe	Sarı	Pembe	Mor
34. Folin Ciocalteu (354)	Isı	Beyaz Açık mavi	Koyu kırmızı Koyu kırmızı	Koyu mavi Koyu mavi	Açık mavi Koyu mavi	Açık mavi Mavi	Koyu mavi Mavi	Koyu mavi Mavi	Sarı	Koyu mavi Mavi	Mor
35. Formaldehid-Hidroklonik asid (355)	Isı	Beyaz Beyaz	Turuncu Kahverengi	Turuncu	Sarı	Açık sarı	Sarı	Sarı	Sarı halka	Sarı	Sarı halka
36. Formaldehid-Sülfirik asid (356)	Isı	Gri-Bej	Mor-Siyah	Gri	Açık sarı	Kahverengi	Kahverengi	Kahverengi	Kahverengi	Kahverengi	Gri-Siyah
37. Fosforik asid (357)	Isı	Bej	Siyah	Siyah	Turuncu	Turuncu	Turuncu	Turuncu	Sarı	Kahverengi	Siyah
38. Glukoz-Fosforik asid (358)	Isı	Beyaz	Turuncu	Kahverengi	Kahverengi	Sarı halka	Kahverengi	Kahverengi	Sarı	Kahverengi	Siyah
39. Günlük miktar (359)	Isı	Beyaz Bej	Kahverengi Kahverengi	Kahverengi	Kahverengi	Kırmızı-Mor Kırmızı-Mor	Kahverengi Sarı-Kahverengi	Kahverengi Kahverengi	Kahverengi Kahverengi	Kırmızı-Mor Kahverengi	Kahverengi Kahverengi

Tablo II (devamı)

Bekeçler	İş-lem	Zemin	Rifampisin	Streptomisin sülfat	İsoniazid	Etambutol dihidroklorür	Tiazetazon	Etionamid	Prizinaamid	Pridoksin Hidroklorür	Deksametazon
40. Glütül nitrát-Amonyak (360)	Is	Kirli beyaz	Koyu sarı	Koyu sarı	Siyah	Sarı-Yeşil	Sarı-Yeşil	Yeşil-Sarı			
41. Glütül nitrát-Bromfenol mavisi (361)		Koyu mavı	Kahverengi	Kırmızı-Mor	Mavi-Yeşil	Kırmızı	Sarı halka	Sarı	Lacivert	Kamza-Mor	Lacivert
42. Glütül nitrát-Potasyum bikromat (362)		Koyu kırmızı		Mor	Siyah	Gri-Sarı	Gri-Siyah			Sarı-Yeşil	
43. Glütül nitrát-Potasyum permanganat (363)	Is	Pembe Koyu bej	Koyu sarı Kırmızı	Sarı Kahverengi	Yeşil-Sarı Gri-Yeşil	Açık sarı Pembe-Mor	Sarı Sarı	Açık yeşil Koyu sarı	Koyu pembe	Koyu sarı Açık mor	Sarı halka Mor halka
44. 4-Hidroksibenzoik asid-Sülfürik asid (364)	Is NH ₃	Koyu pembe Bej-Pembe	Mavi Mavi	Gri Kahverengi	Sarı Sarı	Turuncu Yeşil		Mor	Sarı Koyu sarı		Lacivert
45. Hidroksilamin-Demir(III) klorür (365)		Bej-Sarı	Kahverengi		Açık mor				Koyu pembe		
46. 8-Hidroksikinolin-Hipobromit (366)		Sarı	Kahverengi	Pembe	Açık pembe						
47. İyot bulaşları (367)		Koyu sarı -Kahverengi	Koyu kahverengi	Koyu kahverengi	Koyu kahverengi	Koyu kahverengi	Koyu kahverengi	Koyu kahverengi	Koyu kahverengi	Koyu kahverengi	Koyu kahverengi
48. İyot-Potasyum iyodür(368)	Is	Beyaz Beyaz	Kahverengi Kahverengi	Kahverengi	Pembe-Mor Sarı	Açık sarı Kahverengi	Sarı Sarı	Kahverengi	Sarı	Sarı	
49. İyot-Sülfürik asid (369)	Is	Koyu bej	Mor	Kahverengi		Koyu sarı			Sarı		Mor
50. p-Kinon (370)		Kırmızı		Mavi-Mor							
51. Kobalt(II)iyosyanat(370)	Is	Mavi Bej-Pembe	Kahverengi Kahverengi	Kahverengi	Pembe Açık sarı	Koyu mavı Kahverengi	Açık yeşil Koyu sarı	Açık yeşil	Açık pembe	Gri-Kahverengi	Kahverengi
52. Kromosülfürik asid (371)	Is	Açık yeşil	Kahverengi	Kahverengi		Kahverengi	Kahverengi			Kahverengi	Koyu mor
53. Kromotropik asid (372)	Is	Pembe Mor	Kahverengi Lacivert	Kahverengi	Sarı		Sarı	Sarı	Sarı Kahverengi	Lacivert	Siyah
54. Kuntun(IV)asetat (373)	Is	Kahverengi Kahverengi	Kahverengi Kahverengi	Sarı	Açık pembe Sarı	Açık pembe Açık sarı	Beyaz Sarı halka	Beyaz Beyaz halka	Turuncu	Beyaz	

Tablo II (devamı)

Behreçler	İş- lem	Zemin	Rifampisin	Streptomisin sülfat	İsoniazid	Etambutol dihidroklorür	Tiazetazon	Eritromid	Pirazinamid	Fisidoksin Hidroklorür	Deksametazon
55. Molibdofosforik asid (374)	Isı	Açık sarı Sarı-Yeşil	Kırmızı Mavi-Mor	Mavi	Koyu mavi Koyu mavi	Mavi	Mavi	Mavi		Mavi	Kırmızı-Mor
56. Nafkinon-Sülfonik asid sodyum tuzu (375)		Kırmızı-Mor		Kahverengi							
57. Nafkinon-Sülfonik asid sodyum tuzu (376)	Isı NH ₃	Sarı Sarı Kırmızı-Mor	Kırmızı Kahverengi Kahverengi		Sarı Turuncu Kırmızı	Mavi Mavi	Kırmızı-Mor	Grü	Kahverengi Sarı	Kahverengi	Kahverengi
58. Nafkinon-Sülfonik asid- Perklorik asid (377)	Isı	Sarı Bej-Kahverengi	Kırmızı Kahverengi	Kırmızı-Mor	Sarı Kahverengi		Koyu sarı	Kırmızı-Mor	Kahverengi		Kahverengi
59. Ninihidrin A (378).	Isı	Pembe	Kırmızı-Mor	Mor	Sarı	Koyu-Kırmızı		Beyaz		Açık sarı	Açık kırmızı
Ninihidrin B	Isı	Pembe	Koyu sarı		Sarı	Kırmızı-Mor					
60. Ninihidrin-Kadmilyum asetat (379)	Isı	Pembe-Bej	Kırmızı- Kahverengi	Pembe- Kırmızı	Sarı	Pembe- Kırmızı	Pembe halka	Pembe-Mor	Turuncu	Pembe- Kahverengi	Kırmızı- Kahverengi
61. Fiktil klorür (380)	NH ₃	Sarı	Kahverengi	Mor	Koyu sarı	Mor	Mor	Mor	Pembe	Kırmızı	Kırmızı
62. Potasyum heksasyanofe- rat(III)-Demir(III)klorür (381)	NH ₃ Isı	Yeşil Sarı-Yeşil Sarı	Lacivert Kırmızı Lacivert	Mavi Mavi-Siyah Mavi	Lacivert Mor Mavi	Mavi Lacivert	Lacivert Mor-Siyah Lacivert	Lacivert Mor Mavi	Sarı Turuncu	Kahverengi Sarı Mavi	Mavi Mavi Mavi
63. Potasyum permanganat nötral (380)		Pembe	Sarı	Sarı	Beyaz	Açık sarı	Koyu sarı	Kahverengi		Kahverengi	Sarı
64. Potasyum permanganat alkali (382)		Mor	Sarı	Beyaz	Açık sarı	Açık sarı	Koyu sarı	Koyu sarı		Koyu sarı	Açık sarı
65. Potasyum permanganat alkali (310)		Pembe-Mor	Sarı	Sarı	Yeşil-Sarı	Sarı	Koyu sarı	Koyu sarı		Sarı	Sarı
66. Potasyum permanganat- Sülfirik asid (383)	Isı	Pembe Bej	Sarı Kahverengi	Beyaz Kahverengi	Beyaz	Beyaz	Sarı-Beyaz Kahverengi	Beyaz	Beyaz Sarı	Beyaz Kahverengi	Beyaz Kahverengi

Tablo II (devamı)

Bejrteçler	İy-lem	Zemin	Rifampisin	Streptomisin sülfat	İsoniazid	Etambutol dihidroklorür	Triasetazon	Etkonamid	Pirazinamid	Pisidoğin Hidroklorür	Deksametazon
67. Sodyum nitroprusiyat (384)	Is	Beyaz	Mor	Açık sarı	Açık sarı	Mavi-Yeşil	Kahverengi	Koyu pembe			
68. Sodyum nitroprusiyat-Asetatlı (385)	Is	Beyaz	Turuncu-Mor	Açık sarı	Açık sarı	Açık yeşil	Açık pembe	Açık pembe			
69. Sodyum nitroprusiyat-Amonyak (386)	Is	Beyaz	Kırmızı-Mor	Koyu sarı	Gri-Mor		Mavi-Mor	Koyu pembe			
70. Sodyum nitroprusiyat-Hidrojen peroksit (387)		Açık yeşil	Kırmızı-Mor	Pembe	Koyu sarı	Mavi-Yeşil	Kırmızı	Koyu kırmızı			
71. Sodyum nitroprusiyat-Hidroksit (388)		Açık yeşil	Kırmızı-Mor	Koyu sarı	Koyu sarı	Mavi-Yeşil	Koyu kırmızı	Kırmızı			
72. Sodyum nitroprusiyat-Potasyum heksametazoferrat (389)		Açık yeşil	Mor	Turuncu	Turuncu	Mavi	Koyu kırmızı	Koyu kırmızı			
73. Sülfik asit (390)	Is	Mor-Beyaz	Koyu mor	Gri-Siyah	Gri-Siyah	Gri-Kahverengi	Kahverengi	Gri-Siyah			Gri-Siyah
74. Vanilin-Potasyum hidroksit (391)	I Is II Is	Beyaz	Kahverengi	Kahverengi	Koyu sarı	Kahverengi	Açık sarı	Kahverengi			Kahverengi
75. Vanilin-Sülfik asit A (392)	Is	Beyaz	Kahverengi	Kahverengi	Sarı	Sarı	Turuncu	Turuncu			Mor-Siyah
75. Vanilin-Sülfik asit B (393)	Is	Beyaz	Mor	Siyah	Kahverengi	Kahverengi	Turuncu	Kahverengi			Mor-Siyah
	Is	Beyaz	Turuncu	Siyah	Sarı	Sarı	Turuncu	Turuncu			Koyu gri
	Is	Beyaz	Siyah	Yeşil-Sarı	Sarı	Sarı	Yeşil-Sarı	Sarı			Siyah

Tübeaktüstatik İlaçlar ve Yardımcı İlaçların Belirteçlerle Verdiği Renkler

Belirteçlere Duyarlık Sınırlarının Saptanması

Tüberkülostatik ilaçlar ve yardımcı ilaçların 'belirteçlerle kalitatif tayini'ni çalışmalarında uygun oldukları gözlenerek seçilen belirteçlere, çözücü sistemlerinde sürükleme yapılmaksızın, saptanan duyarlık sınırları Tablo III'de gösterilmiştir.

Tablo III

Belirteç	Lit.	İşlem	Belirteçlerin Duyarlı Olduğu Konsantrasyonlar [#]								
			Rif.	Str.	INH	Etb.	Tzn.	Ead.	Pza.	Prd.	Dek.
UV ₂₅₄		-	0.1	- ^{##}	0.2	-	0.2	1	0.2	1	0.2
UV ₃₆₀		-	1	-	-	-	10	5	-	1	-
B-6	329	Is1	0.2	10 [↑] ^{##} _{##}	5	10	1	1	-	10 [↑]	-
B-7	330	-	1	-	0.4	10 [↑]	1	1	10 [↑]	-	-
B-8	331	-	0.3	10 [↑]	5	5	1	0.3	5	5	-
B-9	332	-	0.4	-	0.05	10	0.5	0.5	-	5	-
B-16	282	-	0.4	-	0.4	-	0.2	0.2	-	0.05	-
		Is1		10		2			5		5
B-20	342	-	0.3	-	0.3	-	0.2	0.2	-	0.05	-
		Is1		10		2			5		5
B-25	84	Is1	0.3	5	1	0.5	2	1	10	10	10
B-33	353	Is1	0.3	0.4	-	-	0.3	-	0.4	10 [↑]	0.2
B-34	354	-	1	-	0.1	10 [↑]	1	1	-	10 [↑]	-
B-43	363	-	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.5
B-44	364	Is1	0.2	0.2	0.2	-	0.5	-	0.5	-	0.5
B-47	367	-	0.2	0.2	0.2	0.2	0.05	0.05	0.3	0.2	0.3
B-55	374	Is1	0.5	10 [↑]	1	10 [↑]	0.2	0.2	-	10 [↑]	2

Tablo III (devamı)

Belir- teç	Lit.	Belirteçlerin Duyarlı Olduğu Konsantrasyonlar ^x									
		İşlem.	Rif.	Str.	INH	Etb.	Tzn.	Ead.	Pza.	Prd.	Dek.
B-60	379	Isı	0.5	0.5	0.2	0.05	2	10	10	10	1
B-61	380	NH ₃	0.5	-	0.1	10†	1	1	-	-	-
B-62	381	-	0.1	10	0.05	0.3	0.1	0.1	-	0.2	5
B-64	382	-	0.5	10†	1	0.5	0.4	0.4	-	0.4	2
B-65	310	-	0.4	10	1	0.5	0.5	0.5	-	0.3	1
B-70	387	-	1	1	0.5	-	0.2	1	0.3	-	-
B-71	388	-	1	-	1	-	0.5	1	0.5	-	-
B-72	389	-	1	5	1	-	0.4	2	0.3	-	-

Tüberkülostatik ve yardımcı ilaçlarla çok belirgin veya farklı renkler veren belirteçlerin duyarlık sınırları

Kısaltmalar: Rif.: Rifampisin, Str.: Streptomisin sülfat, INH: İsoniazid, Etb.: Etambutal dihidroklorür, Tzn.: Tiasetazon, Ead.: Etionamid, Pza.: Pirazinamid, Prd.: Piridoksin hidroklorür, Dek.: Deksametazon.

^xDuyarlık sınırları 'µg' olarak verilmiştir.

^{†††}Belirteçlerle renk vermeyen maddeler.

^{††††}Belirteçlere 10 µg dan daha yüksek miktarlarda duyarlı olan maddeler.

Tablo III'de sözü edilen belirteçlerden araştırmalarımızda kul - landığımız ilaçlarla farklı renkler oluşturanların, 'kromatografik ayırım' için uygun olduğu saptanan çözücü sistemlerinde sürükleme yapıldıktan sonraki duyarlık sınırları Tablo IV'de verilmektedir.

Tablo IV

Belir- teç	İşlem	Çözücü Sistemi	Belirteçlelerin Duyarlı Olduğu Konsantrasyonlar ^x								
			Rif.	Str.	INH	Etb.	Tzn.	Ead.	Pza.	Prd.	Dek.
B-6	-	S-1	1	10 [↑] XXX	10	10	10	10	XXX	10 [↑]	-
		S-2	1	10 [↑]	10	10	2	10	-	10 [↑]	-
		S-3	1	10 [↑]	10	10	2	5	-	10 [↑]	-
		S-4	0.5	10 [↑]	5	10	2	2	-	10 [↑]	-
		S-5	1	10 [↑]	10	10	5	10	-	10 [↑]	-
		S-6	1	10 [↑]	10	10	5	5	-	10 [↑]	-
		S-7	1	10 [↑]	5	10	5	5	-	10 [↑]	-
		S-8	1	10 [↑]	5	10	2	2	-	10 [↑]	-
		S-9	1	10 [↑]	5	10	2	2	-	10 [↑]	-
		S-10	1	10 [↑]	10	10	2	5	-	10 [↑]	-
		S-11	0.5	10 [↑]	5	10	5	5	-	10 [↑]	-
		S-12	1	10 [↑]	5	10	2	2	-	10 [↑]	-
		S-13	1	10 [↑]	5	10	2	2	-	10 [↑]	-
B-8	-	S-1	0.5	10 [↑]	10	10	2	0.05	5	5	-
		S-2	0.5	10 [↑]	5	10	1	0.4	10	10	-
		S-3	0.5	10 [↑]	5	10	2	0.5	10	10	-
		S-4	0.5	10 [↑]	5	10	1	0.4	5	5	-
		S-5	0.5	10 [↑]	5	10	1	0.4	10	10	-
		S-6	0.5	10 [↑]	5	10	1	0.4	5	10	-
		S-7	0.4	10 [↑]	5	5	1	0.3	5	5	-
		S-8	1	10 [↑]	10	10	1	0.5	5	5	-
		S-9	1	10 [↑]	10	10	1	0.5	5	5	-
		S-10	0.4	10 [↑]	5	10	1	0.5	5	5	-

Tablo IV (devamı)

Belir- teç	İşlem	Çözücü Sistemi	Belirteçlerin Duyarlı Olduğu Konsantrasyonlar								
			Rif	Str.	INH	Etb.	Tzn.	Ead.	Pza.	Prd.	Dek.
B-8	-	S-11	0.4	10↑	5	10	1	0.5	5	5	-
		S-12	0.5	10↑	5	5	2	0.5	5	5	-
		S-13	0.5	10↑	5	5	2	0.5	5	5	-
B-16	-	S-1	1	10↑ ^t	1	10 ^t	0.5	0.3	10↑ ^t	0.5	10↑ ^t
		S-2	1	10↑ ^t	1	10 ^t	0.4	0.3	10↑ ^t	0.5	10↑ ^t
		S-3	1	10↑ ^t	1	10 ^t	0.4	0.2	10↑ ^t	0.4	10↑ ^t
		S-4	0.5	10↑ ^t	1	10 ^t	0.4	0.3	10↑ ^t	0.5	10↑ ^t
		S-5	1	10↑ ^t	1	10 ^t	0.5	0.2	10↑ ^t	0.5	10↑ ^t
		S-6	0.5	10↑ ^t	1	10 ^t	0.4	0.2	10↑ ^t	0.5	10↑ ^t
		S-7	0.5	10↑ ^t	1	10 ^t	0.4	0.3	10↑ ^t	0.5	10↑ ^t
		S-8	0.5	10↑ ^t	1	10 ^t	0.4	0.3	10↑ ^t	0.5	10↑ ^t
		S-9	0.5	10↑ ^t	1	10 ^t	0.4	0.3	10↑ ^t	0.5	10↑ ^t
		S-10	0.5	10↑ ^t	1	10 ^t	0.5	0.3	10↑ ^t	0.5	10↑ ^t
		S-11	0.5	10↑ ^t	0.5	10 ^t	0.4	0.3	10↑ ^t	0.5	10↑ ^t
		S-12	1	10↑ ^t	1	10 ^t	0.4	0.3	10↑ ^t	0.5	10↑ ^t
		S-13	1	10↑ ^t	1	10 ^t	0.4	0.3	10↑ ^t	0.5	10↑ ^t
B-20	-	S-1	1	10↑ ^t	1	10 ^t	0.5	0.3	10↑ ^t	0.5	10↑ ^t
		S-2	1	10↑ ^t	1	10 ^t	0.4	0.3	10↑ ^t	0.5	10↑ ^t
		S-3	1	10↑ ^t	1	10 ^t	0.4	0.2	10↑ ^t	0.4	10↑ ^t
		S-4	0.5	10↑ ^t	1	10 ^t	0.4	0.3	10↑ ^t	0.5	10↑ ^t
		S-5	1	10↑ ^t	1	10 ^t	0.5	0.2	10↑ ^t	0.5	10↑ ^t
		S-6	0.5	10↑ ^t	1	10 ^t	0.4	0.2	10↑ ^t	0.4	10↑ ^t
		S-7	0.5	10↑ ^t	1	10 ^t	0.4	0.3	10↑ ^t	0.5	10↑ ^t

Tablo IV (devamı)

Belir- teç	İşlem	Çözücü Sistemi	Belirteçlerin Duyarlı Olduğu Konsantrasyonlar								
			Rif.	Str.	INH	Etb.	Tzn.	Ead.	Pza.	Prd.	Dek.
B-20	-	S-8	0.5	10 ^{†t}	1	10 ^t	0.4	0.3	10 ^{†t}	0.5	10 ^{†t}
		S-9	0.5	10 ^{†t}	1	10 ^t	0.4	0.3	10 ^{†t}	0.5	10 ^{†t}
		S-10	0.5	10 ^{†t}	1	10 ^t	0.5	0.3	10 ^{†t}	0.5	10 ^{†t}
		S-11	0.5	10 ^{†t}	0.5	10 ^t	0.4	0.3	10 ^{†t}	0.5	10 ^{†t}
		S-12	0.5	10 ^{†t}	1	10 ^t	0.4	0.3	10 ^{†t}	0.5	10 ^{†t}
		S-13	1	10 ^{†t}	1	10 ^t	0.4	0.3	10 ^{†t}	0.5	10 ^{†t}
B-44	Isı	S-1	0.5	2	1	-	0.5	-	0.5	-	1
		S-2	1	1	1	-	0.5	-	0.5	-	1
		S-3	1	2	1	-	1	-	1	-	1
		S-4	1	1	1	-	0.5	-	0.5	-	1
		S-5	1	1	1	-	0.5	-	1	-	1
		S-6	1	2	1	-	0.5	-	0.5	-	1
		S-7	1	2	1	-	0.5	-	0.5	-	1
		S-8	1	2	1	-	1	-	1	-	1
		S-9	1	1	1	-	1	-	1	-	1
		S-10	1	2	1	-	1	-	1	-	1
		S-11	0.5	1	1	-	0.5	-	0.5	-	1
		S-12	1	2	2	-	1	-	1	-	1
		S-13	1	2	2	-	1	-	1	-	1
B-60	Isı	S-1	1	1	0.4	0.1	2	10	10	10	2
		S-2	1	1	0.4	0.1	2	10	10	10	2
		S-3	1	1	0.4	0.1	2	10	10	10	2
		S-4	1	1	0.3	0.1	2	10	10	10	2

Tablo IV (devamı)

Belir- teç	İşlem	Çözücü Sistemi	Belirteçlerin Duyarlı Olduğu Konsantrasyonlar								
			Rif.	Str.	INH	Etb.	Tzn.	Ead.	Pza.	Prd.	Dek.
B-60	Isı	S-5	1	1	0.4	0.1	2	10	10	10	2
		S-6	1	1	0.4	0.1	2	10	10	10	2
		S-7	1	1	0.4	0.1	2	10	10	10	2
		S-8	1	1	0.3	0.05	2	5	10	10	1
		S-9	1	1	0.3	0.05	2	5	10	10	1
		S-10	1	1	0.4	0.1	2	10	10	10	2
		S-11	1	1	0.4	0.1	2	10	10	10	2
		S-12	1	1	0.4	0.1	2	10	10	10	2
		S-13	1	1	0.4	0.1	2	10	10	10	2
B-70	-	S-1	2	2	1	-	2	5	0.5	-	-
		S-2	1	1	1	-	1	5	0.5	-	-
		S-3	1	1	1	-	1	5	0.4	-	-
		S-4	1	1	1	-	2	5	0.5	-	-
		S-5	1	1	1	-	1	5	0.5	-	-
		S-6	1	1	1	-	1	5	0.5	-	-
		S-7	1	1	1	-	2	5	0.5	-	-
		S-8	1	2	1	-	2	5	0.5	-	-
		S-9	1	2	1	-	2	5	0.5	-	-
		S-10	1	1	1	-	1	5	0.5	-	-
		S-11	1	1	1	-	1	5	0.4	-	-
		S-12	2	2	1	-	2	5	0.5	-	-
		S-13	2	2	1	-	2	5	0.5	-	-

Tablo IV (devamı)

Belir- teç	İşlem	Çözücü Sistemi	Belirteçlerin Duyarlı Olduğu Konsantrasyonlar								
			Rif.	Str.	INH	Etb.	Tzn.	Ead.	Pza.	Prd.	Dek.
B-71	-	S-1	1	-	1	-	1	5	1	-	-
		S-2	1	-	1	-	1	5	1	-	-
		S-3	1	-	1	-	1	5	0.5	-	-
		S-4	1	-	1	-	1	5	0.5	-	-
		S-5	1	-	1	-	1	5	1	-	*
		S-6	1	-	1	-	1	5	1	-	-
		S-7	1	-	1	-	1	5	0.5	-	-
		S-8	1	-	1	-	1	5	1	-	-
		S-9	1	-	1	-	1	5	1	-	-
		S-10	1	-	1	-	1	5	1	-	-
		S-11	1	-	1	-	1	5	0.5	-	-
		S-12	1	-	1	-	1	5	1	-	-
		S-13	1	-	1	-	1	5	1	-	-
B-72	-	S-1	2	10	1	-	1	5	0.5	-	-
		S-2	1	10	1	-	1	5	0.3	-	-
		S-3	1	10	1	-	1	5	0.3	-	-
		S-4	1	10	1	-	1	5	0.3	-	-
		S-5	1	10	1	-	1	5	0.3	-	-
		S-6	1	10	1	-	1	5	0.3	-	-
		S-7	1	10	1	-	0.5	5	0.3	-	-
		S-8	1	10	1	-	1	5	0.3	-	-
		S-9	1	10	1	-	1	5	0.3	-	-
		S-10	1	10	1	-	1	5	0.3	-	-

Tablo IV (devamı)

Belir- teç	İşlem	Çözücü Sistemi	Belirteçlerin Duyarlı Olduğu Konsantrasyonlar								
			Rif.	Str.	INH	Etb.	Tzn.	Ead.	Pza.	Prd.	Dek.
B-72	-	S-11	1	10	1	-	0.5	5	0.3	-	-
		S-12	1	10	1	-	1	5	0.3	-	-
		S-13	1	10	1	-	1	5	0.3	-	-

Tüberkülostatik ilaçlar ve yardımcı ilaçların farklı renkler veren belirteçlerle duyarlık sınırları.

Kısaltmalar: Rif.: Rifampisin, Str.: Streptomisin sülfat, Etb.: Etambutol dihidroklorür, Tzn.: Tiasetazon, Ead. Etionamid, Pza.: Pirazinamid, Prd.: Piridoksin hidroklorür, Dek.:Deksametazon.

t: Isı ile.

* Duyarlık sınırları μg olarak verilmiştir.

*** Belirteçlerle 10 μg in üzerinde renk veren maddeler

**** Belirteçlerle renk vermeyen maddeler.

TARTIŞMA VE SONUÇ

TARTIŞMA VE SONUÇ

Araştırmamızda üzerinde çalıştığımız tüberkülostatik ilaçlar ve yardımcı ilaçların tümünün birarada ayarımını, ince tabaka kromatografisinde Kieselgel GF₂₅₄ plaklarda, S-5 ve S-8, çözücü sistemlerini kullanarak yapmak mümkündür.

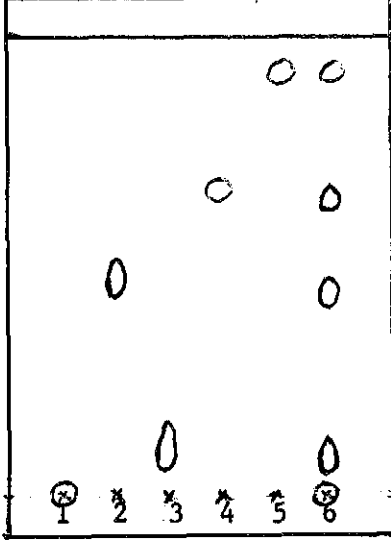
Kromatogramlarda bu ilaçlara ait lekelerin belirlenmesinde:

Demir(III)klorür-Asetik asid (B-12)
2,6-Dibromkinonklorimid (B-16)
2,6-Diklorofenolindofenol sodyum (B-17 ve B-18)
2,6-Diklorokinonklorimid (B-20)
p-Dimetilaminonbenzaldehyd-Ninhidrin (B-25)
Gümüş nitrat-Bromfenol mavisi (B-41)
Gümüş nitrat-Potasyum permanganat (B-43)
İyot buharları (B-47)
Ninhidrin-Kadmiyum asetat (B-60)
Potasyum permanganat-Sülfürik asid (B-66)

belirteçleri kullanılabilir bulunmuştur. Ancak bu belirteçlerden Demir(III) klorür-Asetik asit (B-12), 2,6-Diklorofenolindofenol sodyum (B-17 ve B-18) ve Gümüş nitrat-Bromfenol mavisinde (B-41) zeminin koyu bir renk alması, bunların kullanımlarını kısıtlamaktadır. Ayrıca, Potasyum permanganat-Sülfürik asid (B-66) belirteci ise, lekelerin çok sönük olması ve belirgin olmaması nedeniyle tercih edilebilir bulunmamıştır.

Diğer taraftan elde edilen sonuçlar, çalışmamızın amacı olan "tüberkülostatik ilaçlar ve yardımcı maddelerin klinikte uygulanan kombinasyon şekillerine uygun kalitatif analizleri" ne elverişli biçimde düzenlendiğinde aşağıdaki sonuçlar elde edilmiştir.

Streptomisin sülfat-İsoniazid-Etambutol dihidroklorür



Kromatogram I

1.Streptomisin sülfat, 2.İsoniazid, 3.Etambutol dihidroklorür, 4.Piridoksin hidroklorür, 5.Deksametazon, 6.Karışım

Çözücü Sistemi: S-10

Tablo V

İlaçlar	Uygun Çözücü Sistemi	Uygun Belirteçler	
		Benzer Renk Verenler	Farklı Renk Verenler
Str-INH-Etb	Tüm çözücü sistemleri	B-25,B-43,B-47,B-55 B-62,B-64,B-65	B-6,B-8,B-16,B-20, B-60
Str-INH-Etb Prd	S-9 hariç tüm çözücü sistemleri	B-25,B-43,B-47,B-55 B-62,B-64,B-65	B-6,B-8,B-16,B-20, B-60
Str-INH-Etb Prd-Dek	S-9 ve S-13 hariç tüm çözücü sistemleri	B-25,B-43,B-47,B-55 B-62,B-64,B-65	B-16,B-20,B-60

Str-INH-Etb Kombinasyonu ve yardımcı ilaçların ayırımı için uygun çözücü sistemleri ve belirteçler

Tablo VI

İlaçlar	Belirteçlerin Duyarlı Olduğu Konsantrasyonlar*											
	B-6	B-8	B-16	B-20	B-25	B-43	B-47	B-55	B-60	B-62	B-64	B-65
Str.	10 [†]	10 [†]	10 ^t	10 ^t	5	0.05	0.2	10 [†]	0.5	10	10 [†]	10
INH	5	5	0.4	0.3	1	0.05	0.2	1	0.2	0.05	1	1
Etb	10	5	2 ^t	2 ^t	0.5	0.05	0.2	10 [†]	0.05	0.3	0.5	0.5
Prd	10 [†]	5	0.05	0.05	10	0.05	0.2	10 [†]	10	0.2	0.4	0.3
Dek	- ^{***}	-	5 ^t	5 ^t	10	0.5	0.3	2	1	5	2	1

Str-INH-Etb kombinasyonu ve yardımcı ilaçların çözücü sistemlerinde sürüklenme yapılmaksızın uygun belirteçlere duyarlık sınırları

t: Isı ile

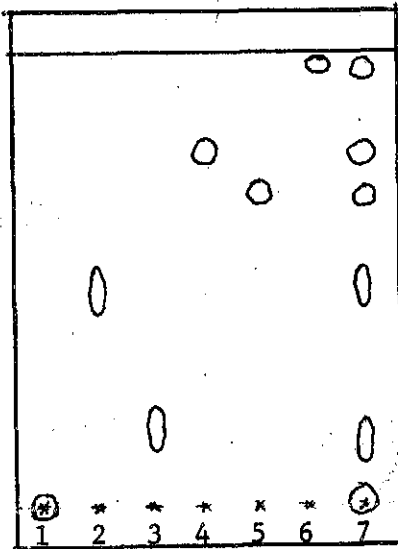
* Duyarlık sınırları μg olarak verilmiştir.

** Belirteçlerle 10 μg ın üzerinde renk veren maddeler.

*** Belirteçlerle renk vermeyen maddeler.

Ayrıca, Ninhidrin-Kadmiyum asetat (B-60) belirteci, piridoksin dihidroklorür ile 10 μg ve diğer maddelerle 2 μg ve daha küçük miktarlarda, bütün çözücü sistemleriyle sürüklenmeden sonra duyarlıdır.

Streptomisin sülfat-Isoniazid-Etambutol dihidroklorür-Pirazinamid



Kromatogram II

1.Streptomisin sülfat, 2.Isoniazid, 3.Etambutol dihidroklorür, 4.Pirazinamid, 5.Piroksin hidroklorür, 6.Deksametazon, 7.Karışım

Çözücü Sistemi: S-8

Tablo VII

İlaçlar	Uygun Çözücü Sistemi	Uygun Belirteçler	
		Benzer Renk Verenler	Farklı Renk Verenler
Str-INH-Etb-Pza	Tüm Çözücü Sistemleri	B-25, B-43, B-47	B-8, B-16, B-20, B-60
Str-INH-Etb-Pza Prd	S-2, S-3, S-4 S-5, S-7, S-8, S-10, S-11, S-12	B-25, B-43, B-47	B-8, B-16, B-20, B-60
Str-INH-Etb-Pza Prd-Dek	S-2, S-3, S-4 S-5, S-7, S-8 S-10, S-11, S-12	B-25, B-43, B-47	B-16, B-20, B-60

Str-INH-Etb-Pza Kombinasyonu ve yardımcı ilaçların ayırımı için uygun çözücü sistemleri ve belirteçler

Tablo VIII

İlaçlar	Belirteçlerin Duyarlı Olduğu Konsantrasyonlar ^x						
	B-8	B-16	B-20	B-25	B-43	B-47	B-60
Str	10 ^{xxx}	10 ^t	10 ^t	5	0.05	0.2	0.5
INH	5	0.4	0.3	1	0.05	0.2	0.2
Etb	5	2 ^t	2 ^t	0.5	0.05	0.2	0.05
Pza	5	5 ^t	5 ^t	10	0.05	0.3	10
Prd	5	0.05	0.05	10	0.05	0.2	10
Dek	xxx	5 ^t	5 ^t	10	0.5	0.3	1

Str-INH-Etb-Pza Kombinasyonu ve yardımcı ilaçların çözücü sistemlerinde sürüklenme yapılmaksızın uygun belirteçlere duyarlık sınırları.

t: Isı ile.

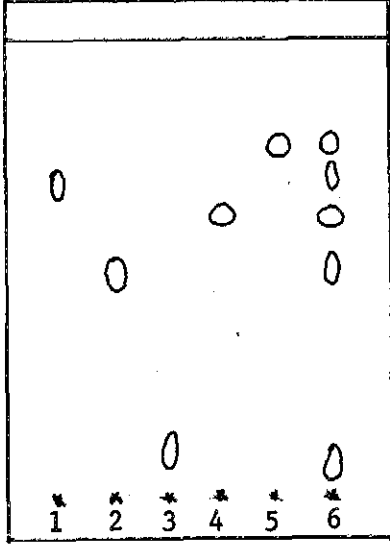
^xDuyarlık sınırları μg olarak verilmiştir.

^{xxx}Belirteçlerle 10 μg ın üzerinde renk veren maddeler.

~~xxx~~Belirteçlerle renk vermeyen maddeler.

Ayrıca, bütün çözücü sistemlerinde sürüklemeyen sonra Ninhidrin-Kadmiyum asetat (B-60) belirteci, piridoksin hidroklorür ve pirazinamid ile 10 μg , diğer maddelerle ise 2 μg ve daha küçük miktarlarda duyarlıdır.

Rifampisin-Isoniazid - Etambutol dihidroklorür



Kromatogram III

1.Rifampisin, 2.İsoniazid, 3.Etambutol dihidroklorür, 4. Piridoksin hidroklorür, 5.Deksametazon, 6.Karışım.

Çözücü sistemi: S-1

Tablo IX

İlaçlar	Uygun Çözücü Sistemi	Uygun Belirteçler	
		Benzer Renk Verenler	Farklı Renk Verenler
Rif-INH-Etb	S-1, S-2, S-5, S-6, S-7, S-8, S-9, S-10, S-11, S-12, S-13	B-7, B-9, B-25, B-34, B-43, B-47, B-55, B-61, B-62, B-64, B-65	B-6, B-8, B-16, B-20, B-60
Rif-INH-Etb Prd	S-1, S-5, S-6, S-7, S-8, S-12	B-9, B-25, B-34, B-43, B-47, B-55, B-62, B-64, B-65	B-6, B-8, B-16, B-20, B-60
Rif-INH-Etb Prd-Dek	S-1, S-5, S-6, S-7, S-8, S-12	B-25, B-43, B-47, B-55, B-62, B-64, B-65	B-16, B-20, B-60

Rif-INH-Etb Kombinasyonu ve yardımcı ilaçların ayırımı için uygun çözücü sistemleri ve belirteçler.

Tablo X

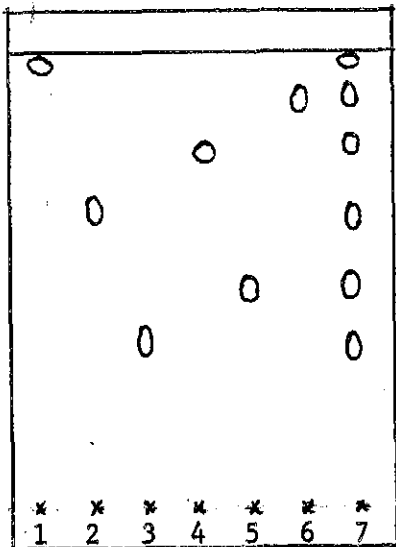
İlaçlar	Belirteçlerin Duyarlı Olduğu Konsantrasyonlar ^x												
	B-6	B-7	B-8	B-9	B-16	B-20	B-25	B-34	B-43	B-47	B-55	B-60	B-61
Rif	0.2	1	0.3	0.4	0.4	0.3	0.3	1	0.05	0.2	0.5	0.5	0.5
INH	5	0.4	5	0.05	0.4	0.3	1	0.1	0.05	0.2	1	0.2	0.1
Etb	10	10 [†]	5	10	2 ^t	2 ^t	0.5	10 [†]	0.05	0.2	10 [†]	0.05	10 [†]
Prd	10 ^{†††}	-	5	5	0.05	0.05	10	10 [†]	0.05	0.2	10 [†]	10	-
Dek	- ^{††††}	-	-	-	5 ^t	5 ^t	10	-	0.5	0.3	2	1	-

İlaçlar	B-62	B-64	B-65
Rif	0.1	0.5	0.4
INH	0.05	1	1
Etb	0.3	0.5	0.5
Prd	0.2	0.4	0.3
Dek	5	2	1

Rif-INH-Etb Kombinasyonu ve yardımcı ilaçların çözücü sistemlerinde sürüklenme yapılmaksızın uygun belirteçlere duyarlık sınırları t: Isı ile^x Duyarlık sınırları µg olarak verilmiştir.^{†††} Belirteçlerle 10 µg in üzerinde renk veren maddeler.^{††††} Belirteçlerle renk vermeyen maddeler.

Bütün çözücü sistemlerinde sürüklemeyen sonra ise, 2,6-Dibrom-ve 2,6-Diklorokinonklorimid (B-16 ve B-20) belirteçleri, etambutol dihidroklorür ile 10 µg ve deksametazon ile 10 µg dan daha büyük, diğer maddelerle 1 µg ve daha küçük miktarlarda; Ninhidrin-Kadmiyum asetat(B-60) belirteci, piridoksin hidroklorür ile 10 µg, diğer maddelerle 2 µg ve daha küçük miktarlarda duyarlıdır.

Rifampisin-Isoniazid-Etambutol dihidroklorür-Pirazinamid



Kromatogram IV

1.Rifampisin, 2.İsoniazid, 3.Etambutol dihidroklorür, 4.Pirazinamid, 5.Piridoksin hidroklorür, 6. Deksametazon, 7.Karışım Çözücü sistemi: S-12

Tablo XI

İlaçlar	Uygun Çözücü Sistemi	Uygun Belirteçler	
		Benzer Renk Verenler	Farklı Renk Verenler
Rif-INH-Etb-Pza	S-2,S-5,S-6,S-7 S-8,S-9,S-10,S-12 S-13	B-7,B-25,B-43,B-47	B-8,B-16,B-20,B-60
Rif-INH-Etb-Pza Prd	S-5,S-6,S-7 S-8,S-12	B-25,B-43,B-47,	B-8,B-16,B-20,B-60
Rif-INH-Etb-Pza Prd-Dek	S-5,S-6,S-7 S-8,S-12	B-25,B-43,B-47,	B-16,B-20,B-60

Rif-INH-Etb-Pza Kombinasyonu ve yardımcı ilaçların ayırımı için uygun çözücü sistemleri ve belirteçler

Tablo XII

İlaçlar	Belirteçlerin Duyarlı Olduğu Konsantrasyonlar ^x							
	B-7	B-8	B-16	B-20	B-25	B-43	B-47	B-60
Rif	1	0.3	0.4	0.3	0.3	0.05	0.2	0.5
INH	0.4	5	0.4	0.3	1	0.05	0.2	0.2
Etb	10 [↑] ^{HHH}	5	2 ^t	2 ^t	0.5	0.05	0.2	0.05
Pza	10 [↑]	5	5 ^t	5 ^t	10	0.05	0.3	10
Prd	- ^{HHH}	5	0.05	0.05	10	0.05	0.2	10
Dek	-	-	5 ^t	5 ^t	10	0.5	0.3	1

Rif-INH-Etb-Pza Kombinasyonu ve yardımcı ilaçların çözücü sistemlerinde sürüklenme yapılmaksızın uygun belirteçlere duyarlık sınırları.

t: Isı ile.

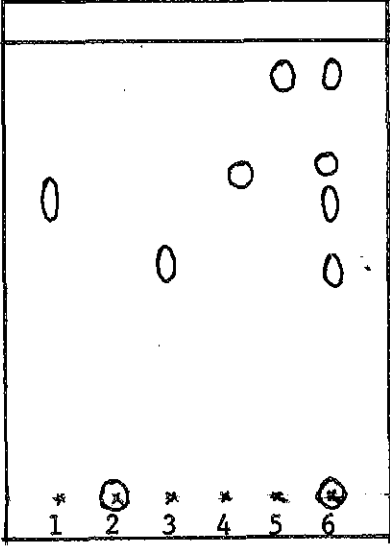
^xDuyarlık sınırları μg olarak verilmiştir.

^{HHH}Belirteçlerle 10 μg in üzerinde renk veren maddeler.

^{HHH}Belirteçlerle renk vermeyen maddeler.

Bütün çözücü sistemlerinde sürüklenmeden sonra ise, Ninhidrin-Kadmiyum asetat (B-60) belirteci, pirazinamid ve piridoksin hidroklorür ile 10 μg , diğer maddelerle 2 μg ve daha küçük miktarlarda duyarlıdır.

Rifampisin-Streptomisin sülfat-İsoniazid



Kromatogram V

- 1.Rifampisin, 2.Streptomisin sülfat,
3.İsoniazid, 4.Piridoksin hidroklorür,
5.Deksametazon, 6.Karışım

Çözücü Sistemi: S-6

Tablo XIII

İlaçlar	Uygun Çözücü Sistemi	Uygun Belirteçler	
		Benzer Renk Verenler	Farklı Renk Verenler
Rif-Str-INH	S-1,S-2,S-5,S-6 S-7,S-8,S-9,S-10 S-12,S-13	B-25,B-43,B-47, B-55,B-62,B-64, B-65	B-6,B-8,B-16,B-20 B-44,B-60,B-70,B-72
Rif-Str-INH Prd-İNH	S-1,S-5,S-6,S-7 S-8,S-12	B-25,B-43,B-47, B-55,B-62,B-64,B-65	B-6,B-8,B-16,B-20 B-60
Rif-Str-INH Prd-Dek	S-1,S-5,S-6,S-7 S-8,S-12	B-25,B-43,B-47,B-55 B-62,B-64,B-65	B-16,B-20,B-60

Rif-Str-INH Kombinasyonu ve yardımcı ilaçların ayırımı için uygun çözücü sistemleri ve belirteçler.

Tablo XIV

İlaç-	Belirteçlerin Duyarlı Olduğu Konsantrasyonlar ^x												
	B-6	B-8	B-16	B-20	B-25	B-43	B-44	B-47	B-55	B-60	B-62	B-64	B-65
Rif	0.2	0.3	0.4	0.3	0.3	0.05	0.2	0.2	0.5	0.5	0.1	0.5	0.4
Str	10 [↑] ^{xxx}	10 [↑]	10 ^t	10 ^t	5	0.05	0.2	0.2	10 [↑]	0.5	10	10 [↑]	10
INH	5	5	0.4	0.3	1	0.05	0.2	0.2	1	0.2	0.05	1	1
Prd	10 [↑]	5	0.05	0.05	10	0.05	-	0.2	10 [↑]	10	0.2	0.4	0.3
Dek	- ^{xxxx}	-	5 ^t	5 ^t	10	0.5	0.5	0.3	2	1	5	2	1

İlaçlar	B-70	B-72
Rif	1	1
Str	1	5
INH	0.5	1
Prd	-	-
Dek	-	-

Rif-Str-INH Kombinasyonu ve yardımcı ilaçların çözücü sistemlerinde sürüklenme yapılmaksızın uygun belirteçlere duyarlık sınırları.

t: Isı ile

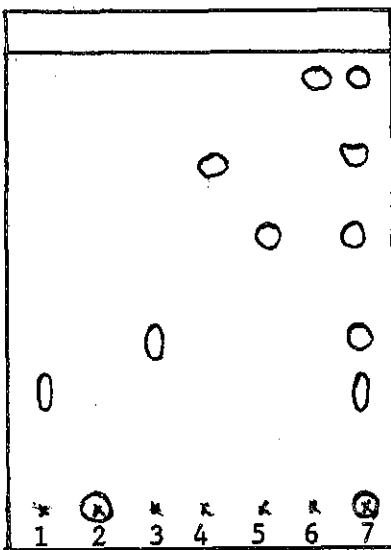
^xDuyarlık sınırları μg olarak verilmiştir.

^{xxx}Belirteçlerle 10 μg in üzerinde renk veren maddeler.

^{xxxx}Belirteçlerle renk vermeyen maddeler.

Bütün çözücü sistemlerinde sürüklemeyen sonra ise, 2,6-Dibrom- ve 2,6-Diklorokinonklorimid(B-16 ve B-20) belirteçleri, streptomisin sülfat ve deksametazon ile 10 μg dan daha büyük, diğer maddelerle 1 μg ve daha küçük miktarlarda; Ninhidrin-Kadmiyum asetat (B-60) belirteci, piridoksin hidroklorür ile 10 μg ; 4-Hidroksibenzaldehid-Sülfürik asid (B-44) belirteci, piridoksin hidroklorür ve Sodyum nitroprussiyat-Hidrojen peroksit (B-70) belirteci ise piridoksin ve deksametazon hariç diğer maddelerle 2 μg ve daha küçük miktarlarda duyarlıdır.

Rifampisin-Streptomisin sülfat-Isoniazid-Pirazinamid



Kromatogram VI

- 1.Rifampisin, 2.Streptomisin sülfat,
- 3.İsoniazid, 4.Pirazinamid, 5.Piridoksin hidroklorür,
- 6.Deksametazon, 7.Karışım.

Çözüsü Sistemi: S-7

Tablo XV

İlaçlar	Uygun Çözücü Sistemi	Uygun Belirteçler	
		Benzer Renk Verenler	Farklı Renk Verenler
Rif-Str-INH-Pza	S-2, S-5, S-6, S-7 S-8, S-9, S-10, S-12, S-13	B-25, B-43, B-47	B-8, B-16, B-20, B-44 B-60, B-70, B-72
Rif-Str-INH-Pza Prd	S-5, S-7, S-8, S-12	B-25, B-43, B-47	B-8, B-16, B-20, B-60
Rif-Str-INH-Pza Prd-Dek	S-5, S-7, S-8, S-12	B-25, B-43, B-47	B-16, B-20, B-60

Rif-Str-INH-Pza Kombinasyonu ve yardımcı ilaçların ayırımı için uygun çözücü sistemleri ve belirteçler

Tablo XVI

İlaçlar	Belirteçlerin Duyarlı Olduğu Konsantrasyonlar ^x									
	B-8	B-16	B-20	B-25	B-43	B-44	B-47	B-60	B-70	B-72
Rif	0.3	0.4	0.3	0.3	0.05	0.2	0.2	0.5	1	1
Str	10 ^{xxx}	10 ^t	10 ^t	5	0.05	0.2	0.2	0.5	1	5
INH	5	0.4	0.3	1	0.05	0.2	0.2	0.2	0.5	1
Pza	5	5 ^t	5 ^t	10	0.05	0.5	0.3	10	0.3	0.3
Prd	5	0.05	0.05	10	0.05	-	0.2	10	-	-
Dek	- ^{xxx}	5 ^t	5 ^t	10	0.5	0.5	0.3	1	-	-

Rif-Str-INH-Pza Kombinasyonu ve yardımcı ilaçların çözücü sistemlerinde sürüklenme yapılmaksızın uygun belirteçlere duyarlık sınırları

t: Isı ile

^xDuyarlık sınırları μg olarak verilmiştir.

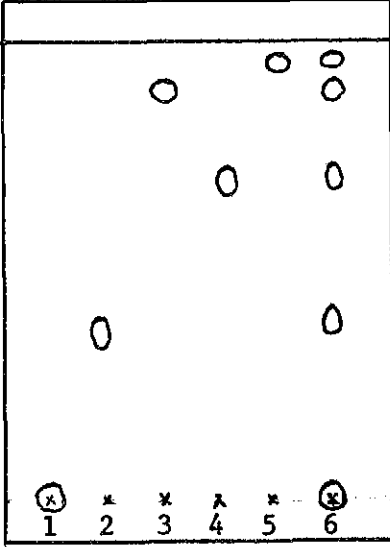
^{xx}Belirteçlerle 10 μg in üzerinde renk veren maddeler.

^{xxx}Belirteçlerle renk vermeyen maddeler.

Ayrıca, bütün çözücü sistemlerinde sürüklemeyen sonra, 4-Hidroksi-benzaldehid-Sülfürik asid (B-44) belirteci, piridoksin hidroklorür hariç diğerleri ile 1 μg ve daha küçük miktarlarda; Ninhidrin-Kadmiyum asetat (B-60) belirteci ise pirazinamid ve piridoksin

hidroklorür ile 10 µg, diğer maddelerle 2 µg ve daha küçük miktarlarda duyarlıdır.

Streptomisin sülfat-Isoniazid-Etisonamid



Kromatogram VII

1.Streptomisin sülfat, 2.İsoniazid, 3.Etisonamid, 4.Piridoksin hidroklorür, 5.Deksametazon, 6.Karışım.

Çözücü Sistemi: S-11

Tablo XVII

İlaçlar	Uygun Çözücü Sistemi	Uygun Belirteçler	
		Benzer Renk Verenler	Farklı Renk Verenler
Str-INH-Ead	Tüm çözücü sistemleri	B-25,B-43,B-47,B-55, B-62,B-64,B-65	B-6,B-8,B-16,B-20, B-60,B-70,B-72
Str-INH-Ead Prd	S-1,S-2,S-3,S-4 S-5,,S-6,S-7,S-8, S-10,S-11,S-12	B-25,B-43,B-47,B-55, B-62,B-64,B-65	B-6,B-8,B-16,B-20 B-60
Str-INH-Ead Prd-Dek	S-2,S-4,S-5,S-8 S-10,S-11	B-25,B-43,B-47,B-55 B-62,B-64,B-65	B-16,B-20,B-60

Str-INH-Ead Kombinasyonu ve yardımcı ilaçların ayırımı için uygun çözücü sistemleri ve belirteçler

Tablo XVIII

İlaç- lar	Belirteçlerin Duyarlı Olduğu Konsantrasyonlar [*]													
	B-6	B-8	B-16	B-20	B-25	B-43	B-47	B-55	B-60	B-62	B-64	B-65	B-70	B-72
Str	10 ^{***}	10 [†]	10 ^t	10 ^t	5	0.05	0.2	10 [†]	0.5	10	10 [†]	10	1	5
INH	5	5	0.4	0.3	1	0.05	0.2	1	0.2	0.05	1	1	0.5	1
Ead	1	0.3	0.2	0.2	1	0.05	0.05	0.2	10	0.1	0.4	0.5	1	2
Prd	10 [†]	5	0.05	0.05	10	0.05	0.2	10 [†]	10	0.2	0.4	0.3	-	-
Dek	- ^{****}	-	5 ^t	5 ^t	10	0.5	0.3	2	1	5	2	1	-	-

Str-INH-Ead Kombinasyonu ve yardımcı ilaçların, çözücü sistemlerinde sürüklenme yapılmaksızın, uygun belirteçlere duyarlık sınırları

t: Isı ile

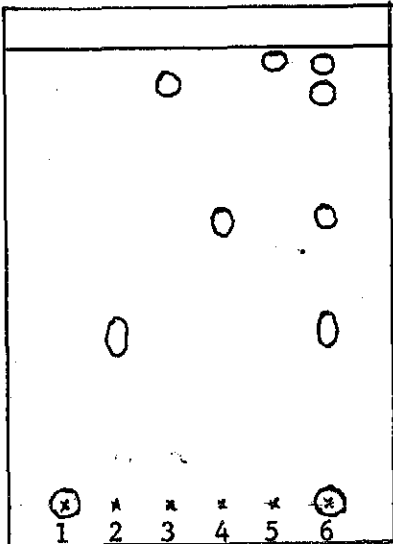
^{*}Duyarlık sınırları μg olarak verilmiştir.

^{***}Belirteçlerle 10 μg ın üzerinde renk veren maddeler.

^{****}Belirteçlerle renk vermeyen maddeler.

Çözücü sistemleri ile yapılan sürüklemelerden sonra ise 2,6-Dibrom ve 2,6-Diklorkinonklorimid (B-16 ve B-20) belirteçleri, streptomisin sülfat ve deksametazon ile 10 μg dan daha büyük, diğer maddelerle ise 1 μg ve daha küçük miktarlarda ; Ninhidrin-Kadmiyum asetat (B-60) belirteci etionamid ve piridoksin hidroklorür ile 5 ve 10 μg , diğer maddelerle ise 2 μg ve daha küçük miktarlarda duyarlıdır.

Streptomisin sülfat-Isoniazid-Tiasetazon



Kromatogram VIII

- 1.Streptomisin sülfat, 2.Isoniazid,
- 3.Tiasetazon, 4.Piridoksin hidroklorür,
- 5.Deksametazon, 6.Karışım

Çözücü Sistemi: S-4

Tablo XIX

İlaçlar	Uygun Çözücü Sistemi	Uygun Belirteçler	
		Benzer Renk Verenler	Farklı Renk Verenler
Str-INH-Tzn	Tüm çözücü Sistemleri	B-25,B-43,B-47,B-55 B-62,B-64,B-65	B-6,B-8,B-16,B-20, B-44,B-60,B-70,B-72
Str-INH-Tzn Prd	S-9 ve S-13 hariç diğer çözücü sistemleri	B-25,B-43,B-47,B-55, B-62,B-64,B-65	B-6,B-8,B-16,B-20, B-60
Str -INH-Tzn Prd-Dek	S-2,S-4,S-5,S-8	B-25,B-43,B-47,B-55, B-62,B-64,B-65	B-16,B-20,B-60

Str-INH-Tzn Kombinasyonu ve yardımcı ilaçların ayırımı için uygun çözücü sistemleri ve belirteçler

Tablo XX

İlaçlar	Belirteçlerin Duyarlı Olduğu Konsantrasyonlar ^{**}												
	B-6	B-8	B-16	B-20	B-25	B-43	B-44	B-47	B-55	B-60	B-62	B-64	B-65
Str	10 [†] ^{***}	10 [†]	10 ^t	10 ^t	5	0.05	0.2	0.2	10 [†]	0.5	10	10 [†]	10
INH	5	5	0.4	0.3	1	0.05	0.2	0.2	1	0.2	0.05	1	1
Tzn	1	1	0.2	0.2	2	0.05	0.5	0.05	0.2	2	0.1	0.4	0.5
Prd	10 [†]	5	0.05	0.05	10	0.05	-	0.2	10 [†]	10	0.2	0.4	0.3
Dek	- ^{***}	-	5 ^t	5 ^t	10	0.5	0.5	0.3	2	1	5	2	1

İlaçlar	B-70	B-72
Str	1	5
INH	0.5	1
Tzn	0.2	0.4
Prd	-	-
Dek	-	-

Str-INH-Tzn Kombinasyonu ve yardımcı ilaçların çözücü sistemlerinde sürüklenme yapılmaksızın uygun belirteçlere duyarlık sınırları

t: Isı ile

^{**}Duyarlık sınırları µg olarak verilmiştir.

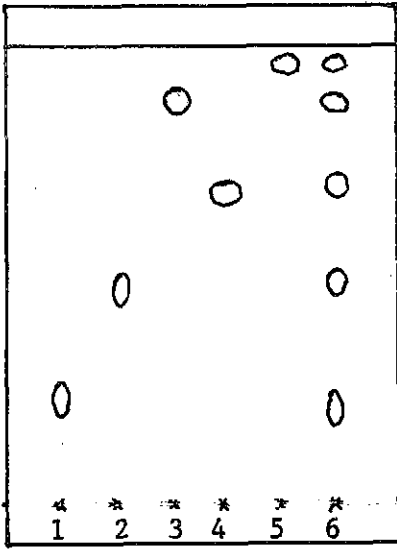
^{**}Belirteçlerle 10 µg ın üzerinde renk veren maddeler.

^{***}Belirteçlerle renk vermeyen maddeler.

Çözücü sistemlerinde sürüklemelerden sonra ise 2,6-Dibrom ve 2,6-Di-klorokinonklorimid (B-16 ve B-20) belirteçleri, streptomisin sülfat ve deksametazon ile 10 µg dan daha büyük, diğer maddelerle 1 µg ve daha küçük miktarlarda; 4-Hidroksibenzaldehid Sülfürik asid (B-44) belirteci, piridoksin

hidroklorür hariç diğer maddelerle; Ninhidrin-Kadmiyum asetat (B-60) belirteci, piridoksin hidroklorür ile 10 µg; Sodyum nitroprussiyat-Hidrojen peroksid (B-70) belirteci ise piridoksin hidroklorür ve deksametazon hariç diğer maddelerle 2 µg ve daha küçük miktarlarda duyarlıdır.

Rifampisin-Isoniazid-Etionamid



Kromotogram IX

- 1.Rifampisin, 2.İsoniazid, 3.Etionamid,
- 4.Piridoksin hidroklorür, 5.Deksametazon,
6. Karışım

Çözücü Sistemi: S-8

Tablo XXI

İlaçlar	Uygun Çözücü Sistemleri	Uygun Belirteçler	
		Benzer Renk Verenler	Farklı Renk Verenler
Rif-INH-Ead	S-2,S-5,S-6,S-7, S-8,S-9,S-10	B-7,B-9,B-25,B-34, B-43,B-47,B-55,B-61 B-62,B-64,B-65	B-6,B-8,B-16,B-20, B-60,B-70,B-71,B-72
Rif-INH-Ead Prd	S-5,S-6,S-7,S-8	B-9,B-25,B-34,B-43, B-47,B-55,B-62,B-64, B-65	B-6,B-8,B-16,B-20 B-60
Rif-INH-Ead Prd-Dek	S-5,S-8	B-25,B-43,B-47,B-55 B-62,B-64,B-65	B-16,B-20,B-60

Rif-INH-Ead Kombinasyonu ve yardımcı ilaçların ayırımı için uygun çözücü sistemleri ve belirteçler.

Tablo XXII

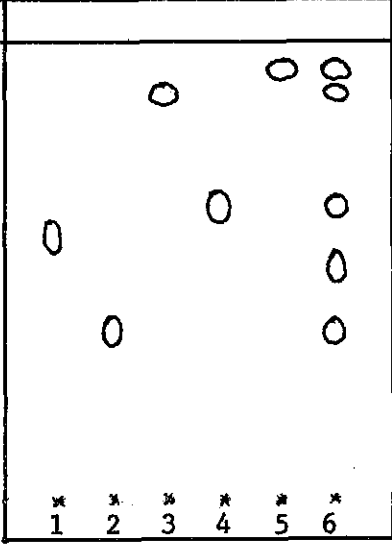
İlaç- lar	Belirteçlerin Duyarlı Olduğu Konsantrasyonlar [¶]													
	B-6	B-7	B-8	B-9	B-16	B-20	B-25	B-34	B-43	B-47	B-55	B-60	B-61	B-62
Rif	0.2	1	0.3	0.4	0.4	0.3	0.3	1	0.05	0.2	0.5	0.5	0.5	0.1
INH	5	0.4	5	0.05	0.4	0.3	1	0.1	0.05	0.2	1	0.2	0.1	0.05
Ead	1	1	0.3	0.5	0.2	0.2	1	1	0.05	0.05	0.2	10	1	0.1
Prd	10 ^{¶¶¶}	-	5	5	0.05	0.05	10	10 [†]	0.05	0.2	10 [†]	10	-	0.2
Dek	10^{¶¶¶}	-	-	-	5 ^t	5 ^t	10	-	0.5	0.3	2	1	-	5

İlaçlar	B-64	B-65	B-70	B-71	B-72
Rif	0.5	0.4	1	1	1
INH	1	1	0.5	1	1
Ead	0.4	0.5	1	1	2
Prd	0.4	0.3	-	-	-
Dek	2	1	-	-	-

Rif-INH-Ead Kombinasyonu ve yardımcı ilaçların çözücü sistemlerinde sürük-
leme yapılmaksızın uygun belirteçler-
le duyarlık sınırları.
t: Isı ile
[¶]Duyarlık sınırları µg olarak veril-
miştir.
^{¶¶}Belirteçlerle 10 µg ın üzerinde
renk veren maddeler.
^{¶¶¶}Belirteçlerle renk vermeyen
maddeler.

Çözücü sistemlerinde yapılan sürüklemelerden sonra ise, 2,6-Dibrom ve 2,6-Diklorkinonklorimid (B-16 ve B-20) belirteçleri, deksametazon ile 10 µg dan büyük, diğer maddelerde 1 µg ve daha küçük miktarlarda; Ninhidrin-Kadmiyum asetat (B-60) belirteci, etionamid ve piridoksin hidroklorür ile 10 µg, diğer maddelerle 2 µg ve daha küçük miktarlarda duyarlıdır.

Rifampisin-İsoniazid-Tiasetazon



Kromatogram X

- 1.Rifampisin, 2.İsoniazid, 3.Tiasetazon,
- 4.Piridoksin hidroklorür, 5.Deksametazon,
- 6.Karışım

Çözücü Sistemi: S-5

Tablo XXIII

İlaçlar	Uygun Çözücü Sistemleri	Uygun Belirteçler	
		Benzer Renk Verenler	Farklı Renk Verenler
Rif-INH-Tzn	S-1,S-2,S-5,S-6, S-7,S-8,S-9,S-10	B-7,B-9,B-25,B-34, B-43,B-47,B-55,B-61 B-62,B-64,B-65	B-6,B-8,B-16,B-20, B-44,B-60,B-70,B-71, B-72
Rif-INH-Tzn Prd	S-1,S-5,S-6,S-7, S-8,S-10	B-9,B-25,B-34,B-43, B-47,B-55,B-62,B-64 B-65	B-6,B-8,B-16,B-20, B-60
Rif-INH-Tzn Prd-Dek	S-5,S-8,	B-25,B-43,B-47,B-55 B-62,B-64,B-65	B-16,B-20,B-60

Rif-INH-Tzn Kombinasyonu ve yardımcı ilaçların ayırımı için uygun çözücü sistemleri ve belirteçler.

Tablo XXIV

İlaçlar	Belirteçlerin Duyarlı Olduğu Konsantrasyonlar ^x													
	B-6	B-7	B-8	B-9	B-16	B-20	B-25	B-34	B-43	B-44	B-47	B-55	B-60	B-61
Rif	0.2	1	0.3	0.4	0.4	0.3	0.3	1	0.05	0.2	0.2	0.5	0.5	0.5
INH	5	0.4	5	0.05	0.4	0.3	1	0.1	0.05	0.2	0.2	1	0.2	0.1
Tzn	1	1	1	0.5	0.2	0.2	2	1	0.05	0.5	0.05	0.2	2	1
Prd	10 ^{***}	-	5	5	0.05	0.05	10	10 [†]	0.05	-	0.2	10 [†]	10	-
Dek	- ^{***}	-	-	-	5 ^t	5 ^t	10	-	0.5	0.5	0.3	2	1	-

İlaçlar	B-62	B-64	B-65	B-70	B-71	B-72
Rif	0.1	0.5	0.4	1	1	1
INH	0.05	1	1	0.5	1	1
Tzn	0.1	0.4	0.5	0.2	0.5	0.4
Prd	0.2	0.4	0.3	-	-	-
Dek	5	2	1	-	-	-

Rif-INH-Tzn Kombinasyonu ve yardımcı ilaçların çözücü sistemlerinde sürüklenme yapılmaksızın uygun belirteçlere duyarlık sınırları.

t: Isı ile

^xDuyarlık sınırları μg olarak verilmiştir.

^{**}Belirteçlerle 10 μg ın üzerinde renk veren maddeler.

^{***}Belirteçlerle renk vermeyen maddeler.

Çözücü sistemlerinde sürüklemelerden sonra ise, 4-Hidroksibenzaldehid-Sülfürik asid (B-44) belirteci, piridoksin hidroklorür, Sodyum nitroprussiyat-Hidroksilamın (B-71) ve Sodyum nitroprussiyat-Potasyum heksasiyanoferrat (B-72) belirteçleri, piridoksin hidroklorür ve deksametazon hariç, 2,6-Dibrom ve 2,6-Diklorokinonklorimid (B-16 ve B-20) belirteçleri deksametazon ile 10 μg dan daha büyük ve diğer maddelerle 1 μg ve daha küçük miktarlarda duyarlıdır. Sodyum nitroprussiyat-Hidrojen peroksit (B-70) belirteci piridoksin hidroklorür ve deksametazon hariç, Ninhidrin-Kadmiyum asetat (B-60) belirteci ise piridoksin hidroklorür ile 10 μg , diğer maddelerle 2 μg ve daha küçük miktarlarda duyarlıdır.

Ö Z E T

Bu çalışmada günümüzde çok kullanılan tüberkülostatik ilaçlardan, rifampisin, streptomisin sülfat, isoniazid, etambutol dihidroklorür, tiasetazon, etionamid, pirazinamid ve bunlarla birlikte kullanılan yardımcı ilaçlardan, piridoksin hidroklorür ve deksametazonun, hepsinin birarada ve ayrıca tedavide kullanılan kombinasyonlara göre, yanyana kalitatif analizleri için kromatografik şartlar araştırılmıştır.

İnce tabaka kromatografisi yöntemi ile maddelerin yanyana ayırımları yapılmış ve 13 çözücü sisteminde Rf değerleri saptanmıştır. Bu çözücü sistemlerinden, S-5: Kloroform-Metanol-Butanol (2:3.5:1) ve S-8: Metanol-Benzen-Butanol-Asetik asid (3:2:2:0.5) bütün ilaçların yanyana ayırımları için uygun bulunmuştur.

Bu ilaçların kalitatif tayininde yardımcı olabilecek, renk reaksiyonlarından kaynaklanan, 75 kromatografik belirteç denenmiş, maddelerin bu belirteçlerle verdiği renkler araştırılmıştır. Bu belirteçlerden:

2,6-Dibromkinonklorimid (B-16),

2,6-Diklorokinonklorimid (B-20),

p-Dimetilaminobenzaldehid-Ninhidrin (B-25),

Gümüş nitrat-Potasyum permanganat (B-43),

İyot buharları (B-47),

Ninhidrin-Kadmiyum asetat (B-60)'ın bütün maddeler için uygun olduğu gözlenmiştir.

Belirteçlerden, maddelerin hepsi ya da bazı kombinasyonlar için uygun olduğu saptanan 23 tanesinin, çözücü sistemlerinde sürüklenme yapılmadan duyarlık sınırları araştırılmıştır. Gümüş nitrat-Potasyum permanganat (B-43) ve iyot buharları (B-47) bütün maddeler için 0.3 µg ve daha küçük miktarlarda duyarlı bulunmuştur.

Ayrıca bu belirteçlerden seçilen 9 tanesinin, çözücü sistemlerinde kromatografik çalışma yürütüldükten sonra duyarlık sınırları tekrar saptanmıştır.

S U M M A R Y

We studied the experimental conditions for qualitative chromatographic analysis of some of the commonly used tuberculostatic drugs rifampicin, streptomycin sulphate, isoniazid, ethambutol dihydrochloride, thiacetazone, ethionamide, pyrazinamide, and two supplementary drugs of tuberculosis therapy, pyridoxine hydrochloride and dexamethasone. These analysis were performed for all the drugs concomitantly and for the combinations used in therapy.

Using thin-layer chromatography technique we analysed these drugs and found their Rf values in 13 solvent systems. S-5: Chloroform-Methanol-Butanol (2:3.5:1) and S-8: Methanol-Benzen-Butanol-Acetic acid (3:2:2:0.5) solvent systems were found available for the analysis of these substances altogether.

The color reactions of these drugs with 75 chromatographic reactives (characterized by their color reactions) were tested to be able to identify them on chromatograms, and we found:

2,6-Dibromoquinonechlorimide (B-16),

2,6-Dichloroquinonechlorimide (B-20),

p-Dimethylaminobenzaldehyde-Ninhydrin (B-25),

Silver nitrate-Potassium permanganate (B-43),

Iodine vapour (B-47),

Ninhydrin-Cadmium acetate (B-60) were suitable reactives for all of the drugs.

Sensitivity tests were performed for 23 reactives which were found suitable for all of the drugs or for some combinations without development in solvent systems. It was observed that Silver nitrate-Potassium permanganate (B-43) and iodine vapour (B-47) were sensitive for all of the drugs in amounts 0.3 μg or less.

We, also, performed sensitivity tests for 9 of these reactives after developing in solvent systems.

BELİRTEÇLER

1- 4-Aminoantipirin-Potasyum heksasiyanoferrat(III) (324)

Belirteç çözeltisi I: 4-Aminoantipirinin etanoldeki % 1 lik çözeltisidir.

Belirteç çözeltisi II: Potasyum heksasiyanoferratın sudaki % 8 lik çözeltisidir.

İşlem: Önce I, sonra II püskürtülüp, plak amonyak buharları ile doyurulmuş tanka yerleştirilir.

Materyal: 1-Fenil-2,3-dimetil-4-amino-5-pirazolon (Fluka)

Potasyum heksasiyanoferrat(III) (Merck)

Amonyak çözeltisi % 25 (Yerli)

2- Aminohippürik asid (325)

Belirteç çözeltisi: 4-Aminohippürik asidin etanoldeki %0.3 lük çözeltisidir.

İşlem: Belirteç püskürtüldükten sonra kromatogram 140° de 40' ısıtılır.

Materyal: 4-Aminohippürik asid (Fluka)

Absolü etanol (Tekel)

3- Amonyum tiyosiyanat-Demir(II)sülfat (326)

Belirteç çözeltisi I: 0.4 g Amonyum tiyosiyanatın 30 ml asetondaki çözeltisidir.

Belirteç çözeltisi II: 1.2 g demir(II)sülfatın 30 ml sudaki çözeltisidir.

İşlem: Önce I püskürtülüp plak kurutulur, sonra II püskürtülür.

Materyal: Amonyum tiyosiyanat (Riedel)

Demir(II)sülfat (Merck)

4- Anisaldehyd-Sülfürük asid (327)

Belirteç çözeltisi: 0.5 ml Anisaldehydin 50 ml glasyal asetik asid ve 1 ml sülfürük asid (%97) içindeki çözeltisidir. Kullanılmadan önce taze olarak hazırlanır.

İşlem: Belirteç püskürtüldükten sonra kromatogram, 100-105^o de lekelerde maksimum renklenme oluncaya kadar ısıtılır.

Materyal: Anisaldehyd (Fluka)

Glasyal asetik asid (Merck)

Sülfürük asid %97 (Merck)

Absolü etanol (Tekel)

5- Antimon(II)klorür (328)

Belirteç çözeltisi: Antimon(III)klorürün kloroformdaki doymuş çözeltisidir.

İşlem: Belirteç püskürtüldükten sonra kromatogram 100^o de 10^o ısıtılır.

Materyal: Antimon(III)klorür (Riedel)

Kloroform (Merck)

6- Bakır klorür (329)

Belirteç çözeltisi: Bakır(II)klorürün sudaki %0.5'lik çözeltisidir.

İşlem: Belirteç püskürtülüp, kromatogramda renkler gözlenir.

Materyal: Bakır(II)klorür (Merck).

7- Bakır sülfat-Benzidin (330)

Belirteç çözeltisi I: 0.3 g Bakır(II)sülfatın, 100 ml % 45'lik etanoldeki çözeltisidir.

Belirteç çözeltisi II: Benzidinin %50'lik etanoldeki %0.1'lik çözeltisidir.

İşlem: Belirteç I püskürtülüp, kromatogram 60° de kurutulur ve sonra II püskürtülür.

Materyal: Bakır(II)sülfat (Merck)

Benzidin (Merck)

Etanol (yerli)

8- Bakır(II)sülfat-Dietilamin (331).

Belirteç çözeltisi: 0.5 g Bakır(II)sülfatın 100 ml metanoldeki çözeltisi ile 3 ml dietilamin karışımıdır.

Not: Belirteç kullanılmadan önce çalkalanmalıdır ve sadece birkaç gün dayanıklıdır.

Materyal: Bakır(II)sülfat (Riedel)

Dietilamin (Fluka)

Metanol (Merck)

9- 2,2'-Bipiridin-Demir(III)klorür (332).

Çözelti a: Demir(III)klorürün etanoldeki %0.5'lik çözeltisidir (karanlıkta saklanır).

Çözelti b: 2,2'-Bipiridin'in etanoldeki %0.5'lik çözeltisidir.

Belirteç çözeltisi: Kullanılmadan önce (a) ve (b) den eşit olarak karıştırılır.

Materyal: 2,2'-Bipiridin(Fluka)

Demir(III)klorür (Riedel)

Absolü etanol (Tekel)

10- Demir(III)klorür (333).

Belirteç çözeltisi: Demir(III)klorürün metanoldeki doymuş çözeltisidir.

Materyal: Demir(III)klorür (Riedel)

Metanol (Merck)

11- Demir(III)klorür (334).

Belirteç çözeltisi: Demir(III)klorürün sudaki %2'lik çözeltisidir.

Materyal: Demir(III)klorür (Riedel)

12- Demir(III)klorür-Asetik asid (335).

Belirteç çözeltisi: Demir(III)klorürün sudaki %5'lik çözeltisi ile

2N asetik asidin eşit miktarlardaki karışımıdır.

Materyal: Demir(III)klorür (Riedel)

Asetik asid (Merck)

13- Demir(III)klorür-İyot (336).

Belirteç çözeltisi: 5 g Demir(III)klorür ve 2 g iyotun, 50 ml aseton-

50 ml %20 sulu tartarik asid karışımındaki çözeltisidir.

Materyal: Demir(III)klorür (Riedel)

İyot (Etablissement Roques)

L(+)-Tartarik asid (Merck)

Aseton (Merck)

14- Demir(III)klorür-Perklorik asid. (Forrest Belirteci) (337).

Belirteç çözeltisi: 5 ml % 5'lik demir(III)klorürün sulu çözeltisi,

45 ml %20'lik perklorik asid ve 50 ml %50'lik nitrik asid karışımıdır.

Materyal: Demir(III)klorür (Riedel)

Perklorik asid %20 (Merck)

Nitrik asid %65 (Merck)

15- Demir(III)klorür-Sülfürik asid (338).

Belirteç çözeltisi: 2 g Demir(III)klorürün 83 ml susuz n-butanol ve

15 ml %97'lik sülfürik asid karışımındaki çözeltisidir.

İşlem: Belirteç püskürtüldükten sonra kromatogram 15^ooda temperaturünde kurutulup, 25-30^o ısıtılır.

Materyal: Demir(III)klorür (Riedel)

n-Butanol (Fluka)

Sülfürik asid %97 (Merck)

16- 2,6-Dibromkinonklorimid (282)

Belirteç çözeltisi: 2,6-Dibromkinonklorimidin absolü etanoldeki

%1-0.1'lik çözeltisidir (Kullanılmadan önce taze hazırlanır).

Materyal: 2,6-Dibromkinon klorimid (Merck)

Absolü etanol (Tekel)

17- 2,6-Diklorofenolindofenol sodyum tuzu (339).

Belirteç çözeltisi: 2,6-Diklorofenolindofenol sodyum tuzunun etanoldeki %0.1'lik çözeltisidir.

Materyal: 2,6-Diklorofenolindofenol sodyum (Merck)

Absolü etanol (Tekel).

18- 2,6-Diklorofenolindofenol sodyum tuzu (Tillman belirteci) (340).

Belirteç çözeltisi: 2,6-Diklorofenolindofenol sodyum tuzunun %50'lik etanoldeki %0.05'lik çözeltisidir.

Materyal: 2,6-Diklorofenolindofenol sodyum (Merck)

Etanol %95 (Tekel)

19- 2,6-Diklorofenolindofenol-Gümüş nitrat (341).

Belirteç çözeltisi: 2,6-Diklorofenolindofenolün etanoldeki %0.2'lik çözeltisine 3 g gümüş nitrat eklendikten sonra süzülen çözelti çalkalanır. Kullanılmadan önce taze hazırlanmalıdır.

Materyal: 2,6-Diklorofenolindofenol sodyum (Merck)

Gümüş nitrat (Yerli)

Absolü etanol (Tekel).

20- 2,6-Diklorokinon klorimid (342).

Belirteç çözeltisi: 2,6-Diklorokinon klorimidin absolü etanoldeki %0.1-1'lik çözeltisidir (Kullanılmadan önce taze hazırlanır).

Materyal: 2,6-Diklorokinon klorimid (Merck)

Absolü etanol (Tekel)

21- p-Dimetilaminobenzaldehid-Asetik asid-Fosforik asid.(EP-Belirteci)(343).

Belirteç çözeltisi: 0.25 g p-Dimetilaminobenzaldehid, 50 g glasyal asetik asid - 5 g %85'lik fosforik asid karışımında çözülüp, 20 ml su eklenir. Renkli şişelerde aylarca dayanıklıdır.

Materyal: p-Dimetilaminobenzaldehid (Riedel)

Glasyal asetik asid (Merck)

o-Fosforik asid %85 (Fluka)

22- p-Dimetilaminobenzaldehid-Asetil aseton (Morgan-Elson Belirteci)(344).

Belirteç çözeltisi I: a. 5 ml %50 sulu potasyum hidroksid çözeltisi ile 20 ml etanol ve b. 5 ml asetilasetonun 50 ml n-butanoldeki çözeltisidir. Kullanılmadan hemen önce 5 ml a ve 10 ml b çözeltileri karıştırılarak hazırlanır.

Belirteç çözeltisi II: 1 g p-Dimetilaminobenzaldehidin 30 ml etanoldeki çözeltisine 30 ml %37'lik hidroklorik asid çözeltisi eklenir.

Eğer istenirse 180 ml n-butanol ile seyreltilir.

İşlem: I püstürtülüp 5' 105° de ısıtılır, sonra II püstürtülür ve 5' 90° de kurutulur.

Materyal: p-Dimetilaminobenzaldehid (Merck)

Asetilaseton (Riedel)

Potasyum hidroksid (Merck)

Absolü etanol (Tekel)

n-Butanol (Fluka)

Hidroklorik asid %37 (Merck).

23- p-Dimetilaminobenzaldehid-Hidroklorik asid (Ehrlichs Belirteci)(345).

Belirteç çözeltisi: p-Dimetilaminobenzaldehidin etanoldeki %1'lik çözeltisidir.

İşlem: Plak, belirteç püskürtüldükten sonra 3-5^o hidroklorik asid buharları ile doyurulmuş tanka konur veya %25'lik hidroklorik asid püskürtülür. Bazen ısıtmak da yararlı olur.

Materyal: p-Dimetilaminobenzaldehid (Merck)

Absolü etanol (Tekel)

Metanol (Merck)

Hidroklorik asid %37 (Merck).

24- p-Dimetilaminobenzaldehid-Hidroklorik asid (van Urk belirteci)(346).

Belirteç çözeltisi: 1 g p-Dimetilaminobenzaldehidin 50 ml etanol - 50 ml % 37 lik hidroklorik asid karışımındaki çözeltisidir.

İşlem: Adsorban şeffaflaşınca kadar şiddetle püskürtülür. Daha sonra plağın üzerinden su buharı geçirilir.

Materyal: p-Dimetilaminobenzaldehid (Merck)

Hidroklorik asid %37 (Merck)

Etanol %95 (Tekel)

25- p-Dimetilaminobenzaldehid-Ninhidrin (84).

Belirteç çözeltisi: 500 mg p-Dimetilaminobenzaldehidin 50 ml siklo-

heksandaki çözeltisi ve 200 mg ninhidrinin 50 ml %95'lik etanoldeki çözeltisinin eşit oranlardaki karışımıdır. Belirteç taze hazırlanmalıdır.

İşlem: Belirteç püskürtüldükten sonra kromatogram 100° de 1-1.5 saat ısıtılır.

Materyal: p-Dimetilaminobenzaldehid (Merck)

Ninhidrin (Merck)

Sikloheksan (Merck)

Etanol %95 (Tekel)

26- p-Dimetilaminobenzaldehid-Sülfürik asid (347).

Belirteç çözeltisi: 0.125 g p-Dimetilaminobenzaldehid, soğutulmuş 65 ml %97'lik sülfürik asid, 35 ml su karışımında çözülür ve üzerine 0.05 ml %5'lik demir(III)klorür çözeltisi eklenir. Birkaç hafta dayanıklıdır.

Materyal: p-Dimetilaminobenzaldehid (Merck)

Demir(III)klorür (Riedel)

Sülfürik asid %50 (Merck)

27- 1,3-Dinitrobenzen (310).

Çözelti a: 1,3-Dinitrobenzenin etanoldeki %2'lik çözeltisidir.

Çözelti b: Potasyum hidroksidin metanoldeki 2.5N çözeltisidir.

Belirteç çözeltisi: a ve b'den eşit miktarlarda karıştırılır.

İşlem: Belirteç püskürtüldükten sonra kromatogram 1-2' 80° de ısıtılır.

Materyal: 1,3-Dinitrobenzen (Merck)

Potasyum hidroksid (Merck)

Metanol (Merck)

Absolü etanol (Tekel).

28- 3,5-Dinitrobenzoik asid (348).

Belirteç çözeltisi: 3,5-Dinitrobenzoik asidin 2N sodyum karbonatta-
ki %1'lik çözeltisidir.

İşlem: Belirteç püskürtüldükten sonra kromatogram 100° de 5-10°
ısıtılır.

Materyal: 3,5-Dinitrobenzoik asid (Merck)

Sodyum karbonat (Merck)

29- 2,4-Dinitrofenilhidrazin (349).

Belirteç çözeltisi: 1 g 2,4-Dinitrofenilhidrazinin 1000 ml etanoldeki
çözeltisine 10 ml %37'lik hidroklorik asid eklenir.

İşlem: Oluşan 2,4-Dinitrofenilhidrazonları ayırmak için ard arda
potasyum heksasiyanoferratin 2N hidroklorik asidteki %0.2'lik çözel-
tisi püskürtülür.

Materyal: 2,4-Dinitrofenilhidrazin (Riedel)

Hidroklorik asid %37 (Merck)

Absolü etanol (Tekel)

Potasyum heksasiyanoferrat(III) (Merck).

30- 2,4-Dinitroklorobenzen (350).

Belirteç çözeltisi I: 2,4-Dinitroklorobenzenin metanoldeki %1'lik
çözeltisidir.

Belirteç çözeltisi II: Sodyum hidroksidin 3N çözeltisidir.

İşlem: I ve II ard arda püskürtülür.

Materyal: 2,4-Dinitroklorobenzen (Fluka)

Sodyum hidroksid (Merck)

Metanol (Merck).

31- Dragendorff (Munier modifiye) (351).

Çözelti a: 1.7 g Bismut(III)nitrat ve 20 g tartarik asidin 80 ml sudaki çözeltisidir.

Çözelti b: 16 g Potasyum iyodürün 40 ml sudaki çözeltisidir.

Stok çözelti: a ve b'den eşit oranda karıştırılır. Buz dolabında birkaç ay dayanıklıdır.

Belirteç çözeltisi: 10 g Tartarik asid 50 ml suda çözülür ve 10 ml stok çözeltiden eklenir.

Materyal: Bizmut(III)nitrat (Riedel)

Potasyum iyodür (Mollinckrodt)

L(+)-Tartarik asid (Merck)

32- Dragendorff (Munier ve Macheboeuf modifiye) (352).

Çözelti a: 0.85 g Bizmut(III)nitratın 10 ml glasyal asetik asid-40 ml su karışımındaki çözeltisidir.

Çözelti b: 8 g Potasyum iyodürün 20 ml sudaki çözeltisidir.

Stok çözelti: a ve b'den eşit oranda karıştırılır. Renkli şişelerde uzun süre dayanıklıdır.

Belirteç çözeltisi: 1 ml Stok çözelti kullanılmadan önce 2 ml glasyal asetik asid ve 10 ml su ile karıştırılır.

Materyal: Bizmut(III)nitrat (Riedel)

Potasyum iyodür(Mollinckrodt)

Asetik asid (Merck).

33- Fenol-Sülfürik asid (353).

Belirteç çözeltisi: 3 g Fenol ve 5 ml %97 sülfürik asidin 95 ml etanoldeki çözeltisidir.

İşlem: Belirteç püskürtüldükten sonra kromatogram 10-15' 110° de ısıtılır.

Materyal: Fenol (Riedel)

Sülfürik asid %97 (Merck)

Etanol %95 (Tekel)

34- Folin Ciocalteu Belirteci (354).

Stok çözelti: 10 g Sodyum tungustat ve 2.5 g sodyum molibdat 70 ml suda çözülür, 5 ml %85'lik fosforik asid ve 10 ml %37 hidroklorik asid eklenir ve 10 saat geri çeviren soğutucu altında ısıtılır. Daha sonra 15 g lityum sülfat, 5 ml su ve 1 damla brom eklenir, 15' tekrar ısıtılır ve soğuduktan sonra su ile 100 ml'ye tamamlanır (Çözeltide yeşil renklenme görülmemelidir).

Belirteç çözeltisi I: %20 Sulu sodyum karbonat çözeltisidir.

Belirteç çözeltisi II: Taze olarak, 1 kısım stok çözelti 3 kısım su ile seyreltilir.

İşlem: Önce I püskürtülür kısa sürede kromatogram kurutulur ve sonra II püskürtülür.

Materyal: Sodyum molibdat (Riedel)

Sodyum tungustat (Riedel)

Lityum sülfat (Fisher)

Sodyum karbonat (Merck)

Brom (Riedel)

o-Fosforik asid %85 (Fluka)

Hidroklorik asid %37 (Merck)

35- Formaldehid-Hidroklorik asid (Prochazka Belirteci): (355).

Belirteç çözeltisi: 10 ml %35'lik formaldehid, 10 ml hidroklorik asid (d.l.125) ve 20 ml etanol taze olarak karıştırılır.

İşlem: Belirteç püskürtüldükten sonra kromatogram 5' 110° de ısıtılır.

Materyal: Formaldehid çözeltisi % 35 (Yerli)

Hidroklorik asid (Merck)

Etanol %95 (Tekel)

36- Formaldehid-Sülfürik asid (Marquis Belirteci) (356).

Belirteç çözeltisi: 0.2 ml %37'lik formaldehid çözeltisi 10 ml %97'lik sülfürik asid ile karıştırılır.

İşlem: Kromatogram developman tankından alındıktan sonra belirteç direkt püskürtülür.

Materyal: Formaldehid çözeltisi % 37 (Yerli)

Sülfürik asid %97 (Merck).

37- Fosforik asid (357).

A. Belirteç çözeltisi: %85 Fosforik asid, su ile 1:1 oranında karıştırılır.

B. Belirteç çözeltisi: Fosforik asidin metanoldeki %15'lik çözeltisidir.

İşlem: Adsorban tabakası şeffaflaşıncaya kadar belirteç püskürtülüp, 15-30', 120° de ısıtılır.

Materyal: o-Fosforik asid %85 (Fluka)

Metanol (Merck).

38- Glukoz-Fosforik asid (358).

Belirteç çözeltisi: 2 g Glukoz 10 ml % 85'lik fosforik asid ve 40 ml

suda çözülüp, 30 ml etanol ve 30 ml n-butanol eklenir.

İşlem: Belirteç püskürtüldükten sonra kromatogram 10' 45⁰'de ısıtılır.

Materyal: D-Glukoz (Yerli)

o-Fosforik asid %85 (Fluka)

Etanol %95 (Tekel)

n-Butanol (Merck).

39- Gümüş nitrat (359).

Belirteç çözeltisi: 1 ml Doymuş sulu gümüş nitrat çözeltisi karıştırılarak 20 ml asetona eklenip, çöken gümüş nitrat çözünene kadar damla damla su eklenir.

Materyal: Gümüş nitrat (Yerli)

Aseton (Merck)

40- Gümüş nitrat-Amonyak (Tollens veya Zaffaroni Belirteci) (360).

Çözelti a: 0.1N Sulu gümüş nitrat çözeltisidir.

Çözelti b: 5N Amonyum hidroksid çözeltisidir.

Belirteç çözeltisi: (a) ve (b)'den kullanılmadan önce taze olarak 1:5 oranında karıştırılır.

İşlem: Belirteç püskürtüldükten sonra kromatogram 5-10' 105⁰ de ısıtılır.

Materyal: Gümüş nitrat (Yerli)

Amonyak (Merck).

41- Gümüş nitrat-Bromfenol mavisi (361).

Belirteç çözeltisi: 0.2 g Bromfenol mavisi 50 ml asetonda çözülür ve 50 ml %2'lik sulu gümüş nitrat çözeltisi eklenir. Belirteç bir hafta kadar dayanıklıdır.

İşlem: Asidik solvanla sürüklemeyen sonra plak kurutulur ve amonyak tankına yerleştirilir. Sonra sıcak hava ile amonyak uzaklaştırılır ve belirteç püskürtülür.

Materyal: Bromfenol mavisi (Riedel)

Gümüş nitrat (Yerli)

Aseton (Merck)

42- Gümüş nitrat-Potasyum bikromat (362)

Belirteç çözeltisi I: 25 ml Doymuş sulu gümüş nitrat çözeltisine, 50 ml aseton - 2 ml su karışımı eklenir.

Belirteç çözeltisi II: Potasyum bikromatın sudaki %0.3'lük çözeltisidir.

Belirteç çözeltisi III: Sodyum hidroksidin metanoldeki %2'lik çözeltisidir.

İşlem: I Bolca püskürtülür, havada kurutulup, II püskürtülür, kurutulur. Tekrar II püskürtülüp havada kurutulur. Sonra III püskürtülür.

Materyal: Gümüş nitrat (Yerli)

Potasyum bikromat (Merck)

Sodyum hidroksid (Merck)

Aseton (Merck)

Metanol (Merck)

43- Gümüş nitrat- Potasyum permanganat (363).

Çözelti a: 1 Kısım 0.1 N gümüş nitrat çözeltisi, 1 kısım 2 N amonyak çözeltisi ve 2 kısım 2 N sodyum hidroksid çözeltisi taze olarak karıştırılır.

Çözelti b: 0.5 g Potasyum permanganat ve 1 g sodyum karbonatın 100 ml sudaki çözeltisidir.

Materyal: Potasyum permanganat (Rhône-Poulenc)

Sodyum karbonat (Merck)

Gümüş nitrat (Yerli)

Sodyum hidroksid (Merck)

Amonyak çözeltisi %25 (Merck).

44- 4-Hidroksibenzaldehid-Sülfürik asid (Komarowsky Belirteci) (364).

Çözelti a: %50 Sülfürik asid çözeltisidir.

Çözelti b: 4-Hidroksibenzaldehidin metanoldeki %2'lik çözeltisidir.

Belirteç çözeltisi: Kullanılmadan önce taze olarak 5 ml a ve 50 ml b karıştırılır.

İşlem: Belirteç püskürtüldükten sonra kromatogram 105° de 3-4' veya 60° de 10' ısıtılır.

Materyal: 4-Hidroksibenzaldehid (Fluka)

Sülfürik asid (Merck)

Metanol (Merck).

45- Hidroksilamin-Demir(III)klorür (365).

Çözelti a: 20 g Hidroksilamin hidroklorür 50 ml suda çözülür, etanolle 200 ml'ye tamamlanır. Çözelti buzlukta saklanır.

Çözelti b: 50 g Potasyum hidroksid mümkün olan en az miktar suda çözülür ve etanolle 500 ml'ye tamamlanır.

Belirteç çözeltisi I: Eşit miktarlarda a ve b karıştırılır ve çöken potasyum klorür süzülür. Çözelti buzlukta iki hafta kadar dayanıklıdır.

Belirteç çözeltisi II: 10 g Toz demir(III)klorür 20 ml %36'lık hidroklorik asidde çözülür. 200 ml dietil/eterle homojen bir karışım elde edinceye kadar karıştırılır. Çözelti iyi kapatıldığı tak-

dirde dayanıklıdır.

İşlem: I püskürtülür, oda temperaturünde kurutulan kromatograma daha sonra II püskürtülür.

Materyal: Hidroksilamin hidroklorür (Riedel)

Potasyum hidroksid (Merck)

Demir(III)klorür (Riedel)

Hidroklorik asid %36 (Merck)

Etanol %95 (Tekel)

Dietil/eter (Merck).

46- 8-Hidroksikinolin-Hipobromür (Sakaguchi Belirteci) (336).

Belirteç çözeltisi I: 8-Hidroksikinolinin asetondaki %0.1'lik çözeltisidir.

Belirteç çözeltisi II: 0.2 ml Brom ve 100 ml 0.5N sodyum hidroksid çözeltisi karışımıdır.

İşlem: I Püskürtüldükten sonra kromatogram kurutulur ve II püskürtülür.

Materyal: 8-Hidroksikinolin (Riedel)

Brom (Yerli)

Sodyum hidroksid (Merck)

Aseton (Merck).

47- İyot buharları (367).

Kromatogram bir miktar iyot kristalleri içeren tanka yerleştirilir.

Materyal: İyot (Etablissements Roques).

48- İyot-Potasyum iyodür (368).

Belirteç çözeltisi: 0.2 g İyot ve 0.4 g potasyum iyodürün 100 ml sudaki çözeltisidir.

Materyal: İyot (Etablissements Roques)

Potasyum iyodür (Mallinckrodt).

49- İyot-Sülfürik asid (369).

Belirteç çözeltisi: Eşit miktarlarda 0.1N iyot çözeltisi ve % 10 sülfürik asid karıştırılır.

Materyal: İyot (Etablissements Roques)

Sülfürik asid (Merck).

50- p-Kinon (330).

Belirteç çözeltisi: 0.5 g p-Kinonun, 10 ml piridin - 40 ml n-butanol karışımındaki çözeltisidir.

Materyal: p-Benzokinon (Fluka)

n-Butanol (Merck)

Piridin (Carlo Erba)

51- Kobalt(III)tiyosiyanat (370).

Belirteç çözeltisi: 3 g Amonyum tiyosiyanat ve 1 g kobalt(II)klorürün, 20 ml sudaki çözeltisidir.

Materyal: Amonyum tiyosiyanat (Merck)

Kobalt(II)klorür (Merck).

52- Kromosülfürik asid (371).

Belirteç çözeltisi: 5 g Potasyum bikromatın, 100 ml %40'lık sülfürik asitteki çözeltisidir.

Not: Gerekirse kromatogram 150° de ısıtılır.

Materyal: Potasyum bikromat (Merck)

Sülfürik asid (Merck).

53- Kromotropik asid (372).

Çözelti a: Kromotropik asid sodyum tuzunun sudaki % 10'lük çözeltisidir.

Çözelti b: 5 Kısım %97'lik sülfürik asidin 3 kısım sudaki çözeltisidir. (Karışım oda temperaturüne kadar soğutulur).

Belirteç çözeltisi: Kullanılmadan önce 1 kısım a ve 5 kısım b taze karıştırılır.

İşlem: Belirteç püskürtüldükten sonra kromatogram 105° de 30' ısıtılır.

Materyal: Kromotropik asid sodyum tuzu (Merck)

Sülfürik asid % 97 (Merck).

54- Kurşun(IV)asetat (373).

Belirteç çözeltisi: Kurşun(IV)asetatın benzendeki %1'lik çözeltisidir.

İşlem: Belirteç püskürtüldükten sonra kromatogram 110° de 5' ısıtılır.

Materyal: Kurşun(IV)asetat (Fluka)

Benzen (Merck)

55- Molibdofosforik asid (374).

A. Belirteç çözeltisi: Molibdofosforik asidin etanoldeki %5-10'lük çözeltisidir.

İşlem: Belirteç püskürtüldükten sonra kromatogram 120° de maksimum renklenme gözleninceye kadar ısıtılır.

Materyal: Molibdofosforik asid (Riedel)

Etanol %95 (Tekel)

56- Naftakinon-Sülfonik asid sodyum tuzu (Folin Belirteci) (375).

Belirteç çözeltisi: 0.02 g 1,2-Naftakinon-4-sülfonik asid sodyum tuzunun 100 ml %5'lik sulu sodyum karbonat çözeltisindeki taze hazırlanmış çözeltisidir.

İşlem: Belirteç püskürtülüp, kromatogram oda temperaturünde kurutulur.

Başka işleme gerek yoktur.

Materyal: 1,2-Naftakinon-4-sülfonik asid sodyum tuzu (Schuchardt
München)

Sodyum karbonat (Merck)

57- Naftakinon-sülfonik asid sodyum tuzu (376).

Belirteç çözeltisi: 0.5 g 1,2-Naftakinon-4-sülfonik asid sodyum tuzunun, 95 ml su - 5 ml glasyal asetik asitteki çözeltisidir. Çözünmeyen parçalar süzülür.

Not: Lekeler yarım saat sonra kontrol edilir.

Materyal: 1,2-Naftakinon-4-sülfonik asid sodyum tuzu (Schuchardt
München)

Glasyal asetik asid (Merck).

58- Naftakinon-sülfonik asid-Perklorik asid (377).

Belirteç çözeltisi: 0.1 g 1,2-Naftakinon-4-sülfonik asid sodyum tuzunun, 50 ml etanol-25 ml %60'lık perklorik asid-25 ml %37'lik formaldehid çözeltisi ve 22.5 ml sudaki çözeltisidir.

İşlem: Belirteç püskürtüldükten sonra kromatogram 70-80° de lekeler belirinceye kadar ısıtılır.

Materyal: 1,2-Naftakinon-4-sülfonik asid sodyum tuzu (Schuchardt
München)

Etanol %95 (Tekel)

Perklorik asid (Merck)

Formaldehid %37 (Yerli).

59- Ninhidrin (378).

A. Belirteç çözeltisi: 0.3 g Ninhidrinin 100 ml n-butanoldeki çözeltisi üzerine 3 ml glasyal asetik asid eklenir.

B. Belirteç çözeltisi: Ninhidrin etanoldeki %0.2'lik çözeltisidir.

İşlem: Belirteç püskürtüldükten sonra kromatogram 110° de maksimum renklenme gözleninceye kadar ısıtılır.

Materyal: Ninhidrin (Merck)

Asetik asid glasyal (Merck)

n-Butanol (Merck)

Absolü etanol (Tekel).

60- Ninhidrin-Kadmiyum asetat (379).

Belirteç çözeltisi: 1 g Ninhidrin, 2.5 g kadmiyum asetat ve 10 ml glasyal asetik asidin 500 ml etanoldeki çözeltisidir.

İşlem: Belirteç püskürtüldükten sonra kromatogram 120° de 20' ısıtılır.

Materyal: Ninhidrin (Merck)

Kadmiyum asetat (Merck)

Glasyal asetik asid (Merck)

Etanol %95 (Tekel)

61- Pikril klorür (380).

Belirteç çözeltisi: Pikril klorürün etanoldeki %1-1.5'luk çözeltisidir.

İşlem: Belirteç püskürtüldükten sonra kromatogram amonyak tankına yerleştirilir.

Materyal: Pikril klorür (Merck)

Absolü etanol (Tekel).

Amonyak %25 (Yerli).

62- Potasyum heksasiyanoferrat(III)-Demir(III)klorür (381).

Çözelti a: Potasyum heksasiyanoferrat(III)'ın sudaki %1'lik çözeltisidir.

Çözelti b: Demir(III)klorürün sudaki %2'lik çözeltisidir.

Belirteç çözeltisi: a ve b taze olarak eşit miktarlarda karıştırılır.

İşlem: Renklerin hassasiyetinin artması için 2N hidroklorik asid pürkürtülür.

Materyal: Potasyum heksasiyanoferrat(III) (Merck)

Demir(III)klorür (Riedel)

%25 Hidroklorik asid (Merck).

63- Potasyum permanganat nötral (330).

Belirteç çözeltisi: Potasyum permanganatın sudaki %0.05'lik çözeltisidir.

Materyal: Potasyum permanganat (Rhône-Poulenc)

64- Potasyum permanganat alkali (382).

Belirteç çözeltisi: 0.5 g Potasyum permanganatın, 100 ml 1N sodyum hidroksidteki çözeltisidir.

İşlem: Belirteç pürkürtüldükten sonra kromatogram 100° de ısıtılır.

Materyal: Potasyum permanganat (Rhône-Poulenc)

Sodyum hidroksid (Merck).

65- Potasyum permanganat alkali (310).

Belirteç çözeltisi: %1'lik sulu potasyum permanganat ve eşit miktarda %5'lik sulu sodyum karbonatın çözeltileri karışımıdır.

Materyal: Potasyum permanganat (Rhône-Poulenc)

Sodyum karbonat (Merck).

66- Potasyum permanganat-Sülfürik asid (383).

Belirteç çözeltisi: 0.5 g Potasyum permanganatın, 15 ml %97'lik sülfürik asitteki çözeltisidir.

Materyal: Potasyum permanganat (Rhône-Poulenc)

Sülfürik asid %97 (Merck).

67- Sodyum nitroprussiyat (384).

Belirteç çözeltisi: 1.5 g Sodyum nitroprussiyatın, 5 ml 2N hidroklorik asitteki çözeltisine 95 ml metanol-10 ml %25'lik amonyak çözeltisi eklenip, süzülür.

Materyal: Sodyum nitroprussiyat (Riedel)

Hidroklorik asid (Merck)

Metanol (Merck)

Amonyak %25 (Merck).

68- Sodyum nitroprussiyat-Asetaldehid (385).

Belirteç çözeltisi: 5 g Sodyum nitroprussiyatın, 100 ml %10'luk sulu asetaldehitteki çözeltisidir. Kullanılmadan önce 1 kısım %2'lik sulu sodyum karbonat çözeltisi ile karıştırılır.

Materyal: Sodyum nitroprussiyat (Riedel)

Sodyum karbonat (Merck)

Asetaldehid (Riedel).

69- Sodyum nitroprussiyat-Amonyak (386).

Belirteç çözeltisi I: Sodyum nitroprussiyatın sudaki %1'lik çözeltisidir.

Belirteç çözeltisi II: %10 Amonyak çözeltisidir.

İşlem: Önce I püskürtülüp, sonra II püskürtülür.

Materyal: Sodyum nitroprussiyat (Riedel)

Amonyak (Merck).

70- Sodyum nitroprussiyat-Hidrojen peroksid (387).

Belirteç çözeltisi: 2 ml %5'lik sodyum nitroprussiyatın sulu çözeltisi, 1 ml %10'luk sulu sodyum hidroksid ve 5 ml %3'lük sulu hidrojen peroksid çözeltisi karışımıdır. 15 ml su ile seyreltilir. Buzlukta birkaç gün dayanıklıdır.

Materyal: Sodyum nitroprussiyat (Riedel)

Sodyum hidroksid (Merck)

Hidrojen peroksit %3 (Yerli).

71- Sodyum nitroprussiyat-Hidroksilamin (Grote Belirteci) (388).

Belirteç çözeltisi: 0.5 g Sodyum nitroprussiyat 10 ml suda çözülür, 0.5 g hidroksilamin hidroklorür ve 1 g sodyum bikarbonat eklenir. Gaz çıkışı bittikten sonra 2 damla brom eklenir ve su ile 25 ml'ye tamamlanır. Belirteç iki hafta kadar dayanıklıdır.

Materyal: Sodyum nitroprussiyat (Riedel)

Sodyum bikarbonat (Merck)

Brom (Yerli)

Hidroksilamin hidroklorür (Riedel).

72- Sodyum nitroprussiyat-Potasyum heksasiyanoferrat (389).

Belirteç çözeltisi: %10 Sulu sodyum hidroksit, %10 sulu sodyum nitroprussiyat, %10 sulu potasyum heksasiyanoferrat ve su (1:1:1:3) karışımıdır. Kullanılmadan önce karışım en az 20° oda temperaturünde bekletilir. Buzlukta saklandığı takdirde birkaç hafta dayanıklıdır. Kullanılmadan önce eşit miktarda asetonla karıştırılır.

Materyal: Sodyum nitroprussiyat (Riedel)

Potasyum heksasiyanoferrat(III) (Merck)

Sodyum hidroksit (Merck)

Aseton (Merck).

73- Sülfürik asit (390).

Belirteç çözeltisi: %95 Sülfürik asit ve metanolün eşit oranlarda karışımıdır.

İşlem: Belirteç püskürtüldükten sonra kromatogram 15° havada kurutu-

lup, sonra maksimum renklenme gözleninceye kadar 110° de ısıtılır.

Materyal: Sülfürik asid %97 (Merck)

Metanol (Merck).

74- Vanilin-Potasyum hidroksid (391).

Belirteç çözeltisi I: Vanilinin iso-propanoldeki %2'lik çözeltisidir.

Belirteç çözeltisi II: Potasyum hidroksidin etanoldeki %1'lik çözeltisidir.

İşlem: Önce I pürkürtülüp, kromatogram 10° 110° de ısıtılır. Sonra II'nin pürkürtülmesinden sonra aynı işlem tekrarlanır.

Materyal: Vanilin (Fluka)

Potasyum hidroksid (Merck)

İso-propanol (Merck)

Absolü etanol (Tekel)

75- Vanilin-Sülfürik asid (392,393).

Belirteç çözeltisi A: 1 g Vanilinin, 100 ml %97'lik sülfürik asidteki çözeltisidir.

İşlem: Belirteç pürkürtüldükten sonra kromatogram, maksimum renklenme gözleninceye kadar 120° de ısıtılır.

Belirteç çözeltisi B: 0.5 g Vanilinin, 100 ml %97'lik sülfürik asid-etanol (4:1)'deki karışımıdır.

İşlem: Belirteç pürkürtüldükten sonra kromatogram maksimum renklenme gözleninceye kadar 120° de ısıtılır.

Materyal: Vanilin (Fluka)

Sülfürik asid %97 (Merck)

Absolü etanol (Tekel).

L I T E R A T Ü R

1. Hart, P.D., Chemotherapy of tuberculosis. Part I. Brit. Med. J. 2, 805 (1946).
2. idem, Chemotherapy of tuberculosis. Part II. *ibid.* 2, 849 (1946).
3. Rich, A.R., Follis, R.H., The inhibitory effect of sulfanilamide on the development of experimental tuberculosis in the Guinea pig. Bull. Johns Hopkins Hospital 62, 77 (1938).
4. Rist, N., Action du p-aminophénylsulfamide et de la p-diaminodiphénylsulfone sur la culture des bacilles tuberculeux de Mammifères et des Oiseaux. Compt. Rend. Soc. Biol. 130, 972 (1939).
5. Feldman, W.H., Hinshaw, H. C., Moses, H.E., The effect of promin (sodium salt of p,p'-diaminodiphenyl-sulfone-N,N'-dextrose sulfonate) on experimental tuberculosis. A preliminary report. Proc. Staff Meet. Mayo Clin. 15, 695 (1940).
6. Hinshaw, H.C., Feldman, W.H., Streptomycin: A Summary of clinical and experimental observations. J. Pediat. 28, 269 (1946).
7. Domagk, G., Investigations on the antituberculous activity of the thiosemicarbazones in vitro and in vivo. Am. Rev. Tuberc. 61, 8 (1950).
8. Spain, D.M., Childress, W.G., Fishler, J.S., The effect of 4-acetylaminobenzal thiosemicarbazone (tibion) on experimental tuberculosis in Guinea pigs. Am. Rev. Tuberc. 62, 114 (1950).

9. Lehmann, J., Determination of pathogenecity of tubercle bacilli by their intermediate metabolism. *Lancet* 250, 14 (1946).
10. Fox, H.H., The chemical approach to the control of tuberculosis. *Science* 116, 129 (1952).
11. Bernstein, J., Lott, W.A., Steinberg, B.A., Yale, H.L., Chemotherapy of experimental tuberculosis V. Isonicotinic acid hydrazide and related compounds. *Am. Rev. Tuberck.* 65, 357 (1952).
12. Kayaalp, S. O., Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji Cilt 1, Ankara (1978).
13. Akkaynak, S., Akciğer tüberkülozu tedavisi. Klinik Farmakoloji II. Antimikrobik ajanlar ve klinik kullanılışları'nda (ed. F.C. Tolunay, İ. H. Ayhan, Ş. Kaymakçalan). Türk Farmakoloji Derneği yayınları, Ankara, (1977).
14. Ross, J.D., Horne, N.W., Modern Drug Treatment in Tuberculosis. 5. baskı. The Chest, Hart and Stroke Association, (1976).
15. Maggi, N., Pasqualucci, R.C., Ballotta, R., Sensi, P., Rifampicin: A new orally active rifamycin. *Chemotherapia* 11, 285 (1966).
16. The Merck Index, 9. baskı, Merck and Co., Inc. Rahway, N. J., U.S.A. (1976)
17. Eidus, L., Harnanansingh, A.M.T., Simple procedures for checking rifampin in urine. *Am. Rev. Resp. Dis.* 100, 738 (1969).
18. Barza, P., Analytical study of rifampicin. III. Behavior of rifampicin in the presence of Fe(+3) and Al(+3) ions from chlorides. *Farmacia* (Bucharest) 21, 273 (1973) Ref.:CA 80, 30737 (1974).

19. Waresca, W., Chemical determination of rifampicin in the urine. *Gruzlica* 40, 419 (1972) Ref.:CA 77, 69942 r (1972).
20. Ioffe, R.A., Rifampicin determination in urine. *Antibiotiki (Moscow)* 18, 799 (1973). Ref.:CA 79, 142745 (1973).
21. Pasqualucci, C.R., Vigevani, A., Radaelli, P., Gallo, G.G., Improved differential spectrophotometric determination of rifamycins. *J.Pharm. Sci.* 59, 685 (1970).
22. Barza, P., Analytical study of rifampicin. V. New spectrophotometric method for the determination of rifampicin. *Farmacia (Bucharest)* 21, 435 (1973). Ref: CA 80, 63884 (1974).
23. Kolos, O.T., Eidus, L.L., A simple thin layer chromatographic method for the separation and identification of rifampin and its metabolites. *J. Chromatog.* 68, 294 (1972).
24. Barza, P., Analytical study of rifampicin. I. Behavior of rifampicin in solutions and in capsules. *Farmacia (Bucharest)* 20, 411 (1972). Ref: CA 77, 168681 (1972).
25. Schatz, A., Bugie, E., Waksman, S.A., Streptomycin, a substance exhibiting antibiotic activity against Gram-positive and Gram-negative bacteria. *Proc.Soc. Exptl. Biol. Med.* 55, 66 (1944).
26. Türk Farmakopesi, T.C. Sağlık ve Sosyal Yardım Bakanlığı Sayı: 435 İstanbul (1974).
27. The Pharmacopoeia of the United States of America, XVIII. Mack publishing company Easton, New York (1970).
28. British Pharmacopoeia 1973, London, Her Majesty's Stationary office (1973).

29. Specification for the Qualitative Control of Pharmaceutical Preparations. World Health Organisation, Geneva (1967).
30. Scudi, J.V., Boxer, G.E., Jelinek, V.C., A colour reaction given by streptomycin. *Science* 104, 486 (1946).
31. Fischbach, H., Levine, J., The identification of the antibiotics. *Antibiotics and Chemotherapy* 3, 1159 (1953).
32. Leal, A.M., Reaction of resorsinol. *J. Farm. (Lisbon)* 9, 59 (1950). Ref: CA 45, 5877 (1951).
33. Roux, A.M., Une réaction de coloration de la streptomycine. *Ann. pharm. franc.* 6, 567 (1948).
34. Wornick, R.C., Kuhn, G.O., Mikroskopical and chemical identification of antibiotics used in feed products. *Proc. Ann. Meeting Am. Assoc. Feed Microscopist* 6, 33 (1958). Ref: CA 53, 15420 (1959).
35. Halliday, W.J., A new colour reaction of streptomycin. *Nature* 169, 335 (1952).
36. Kiryakov, H., New qualitative reaction for streptomycin. *Comp. Rend. Acad. Bulgare Sci.* 16, 43 (1963). Ref.: CA 60, 2723 (1964).
37. Puccini, A.V., Spiegel, A.J., Study of the color reaction of streptomycin sulphate with procaine hydrochloride. *J. Pharm. Sci.* 51, 496 (1962).
38. Poggi, A.R., Serchi, G., Sopra alcune reazioni cromatiche degli antibiotici più noti. *Rev. Asoc. bioquim. Argentina* 15, 278 (1950).
39. Yavors'kii, M.P., Color reactions of o-dinitrobenzen with drugs. *Farmatsevt. Zh. (Kiev)* 17, 9 (1962). Ref.: CA 58, 13722 (1963).

40. Nowicki, H.G., Studies on flurescamine: Part I. Applications of flurescamine in forensic toxicological analysis. *J. Forensic Sci.* 21, 154 (1976).
41. Masquelier, J., Dosage colorimetrique de la streptomycine dans l'urine. *Bull. trav. soc. pharm. Bordeaux* 87, 53 (1949).
42. Devaux, G., Mesnard, P., Chapard, C., Streptomycine, dihydrostreptomycine et réaction d'Elson-Morgan. *Bull. Soc. Pharm. Bordeaux* 111, 177 (1972).
43. Monastero, F., A colorimetric determination of streptomycin and dihydrostreptomycin. *J. Am. Pharm. Assoc.* 41, 322 (1952).
44. Khristenko, L.A., Chueshov, V.I., Pertsev, I.M., Salo, D.P., Photoelectrocolorimetric method for the determination of streptomycin sulphate in the blood after absorption from ointment prepared on different ointment bases. *Farm. Zh. (Kiev)* 30, 62 (1975). Ref., *CA* 83, 90538 (1975).
45. Szafir, J.J., Bennett, E.Q., The adaptation of the Voges-Proskauer Reaction for the quantitative assay of streptomycin. *Science* 117, 717 (1953).
46. Schulz, E.P., Posada, A., Colorimetric determination of streptomycin by determination of the guanidine group. *Rev. Soc. Quim. Mex.* 11, 114 (1967) Ref.: *CA* 67, 120211 (1967).
47. Buck, R.R., Mader, W.J., Frediani, H.A., Colorimetric determination of streptomycin and dihydrostreptomycin. *Bol. col. quim. Puerto Rico* 6, 9 (1949).

48. Fontes, D.M., Sakaguchi reaction applied to the colorimetric determination of streptomycin and dihydrostreptomycin. Anais Fac. Farm., Univ. Recife 3, 33 (1960). Ref., CA 55, 15835 (1961).
49. Boxer, G.E., Jelinek, V.C., Leghorn, P.M., The colorimetric determination of streptomycin in clinical preparations, urine and broth. J. Biol. Chem. 169, 153 (1947).
50. Desai, K.M., Narasimbachari, N., Ramana Rao, G., A direct method for estimation of streptomycin in fermentor broth samples. Current Sci. (India) 33, 272 (1964). Ref.: CA 61, 2435 (1964).
51. Marshall, Jr. E.K., Balanchard, K.C., Buhle, E.L., Colorimetric methods for determination of Streptomycin. J. Pharmacol. Exptl. Therap. 90, 367 (1947).
52. Barilari, E.M., Kaltz, M., Photocolorimetric determination of streptomycin and dihydrostreptomycin. An. asoc. quim. arg. 46, 310 (1958) Ref.: CA 54, 16741 (1960).
53. Bartos, J., Burtin, J.F., Sur la colorimetrie de quelques aldéhydes et cétones à l'acide de l'oxalyldihydrazide. Ann. Pharm. Franc. 19, 769 (1961).
54. Savitskaya, E.M., Kartseva, D.V., Physicochemical method of determination of antibiotics. I. Colorimetric method for quantitative determination of streptomycin. Zhur. Anal. Khim. 8, 46 (1953). Ref.: CA 47, 5070 (1953).

55. Barilari, E.M., Ocaranza, E., Navarro, A.T., Photocolorimetric determination of streptomycin with Reinecke salt. Publ. Inst. Invest. Microquim., Univ. Natl. Litoral (Rosario, Arg.) 25, 10 (1959 - 60) Ref.: CA 57, 7388 (1962).
56. Basu, K., Dutta, B.N., Application of ammonium reineckate in pharmaceutical analysis. J. Proc. Inst. Chemist (India) 34, 142 (1962), Ref.: CA 58, 4378 (1963).
57. Agrawal, K.C., Dutta, B.N., Rapid colorimetric assay method of streptomycin and dihydrostreptomycin in mixtures. Sci. and Culture 27, 450 (1961).
58. Barilari, E.M., Cobos, M., De Gepner, A.Ch., Photocolorimetric determination of streptomycin and dihydrostreptomycin. Arch. Bioquim. Quim. Farm. 1969, 89. Ref.: CA 74, 146455 (1971).
60. Nour El-Din, H.M., Dessouky, Y.M., El Kirdani, M., A new spectrophotometric method for the assay of streptomycin and dihydrostreptomycin. Part I. Spectrophotometric determination of streptomycin by salt formation with Bromthymol blue. Bull. Fac. Pharm., Cairo Univ. 9, 267 (1970).
61. idem. Part II. Spectrophotometric determination by salt formation with Tropaeolin 00. *ibid.* 9, 281 (1970).
62. Babilev, F.V., Bradu, I.A., Mathematical experiment desining in the retrieval of optimum conditions for the quantitative spectrophotometric determination of streptomycin. Farmatsiya (Moscow) 23, 33 (1974). Ref.: CA 81, 158686 (1974).

63. Boxer, G.E., Jelinek, V.C., Chemical method for the determination of streptomycin in blood and spinal fluid. *J. Biol. Chem.* 170, 491 (1967).
64. Faure, F., Blanquet, P., β -Naphthoquinone-4-Sulfonate et fluorescence de la streptomycine. *Bull. Soc. Pharm. Bordeaux* 101, 7 (1962).
65. Winsten, W.A., Eigen, E., Studies on the streptomycin complex using paper partition chromatography. *J. Am. Chem. Soc.* 70, 3333 (1948).
66. Peterson, D.H., Reineke, L.M., A paper chromatographic technique and its application to the study of new antibiotics. *J. Am. Chem. Soc.* 72, 3598 (1950).
67. Makisumi, S., Paper chromatography of guanidine compounds. *J. Chem. Soc. Japan, Pure chem. Sect.* 73, 737 (1952). Ref.: *CA* 47, 5848 (1953).
68. Greenway, R.M., Kent, P.W., Whitehouse, W.M., Detection of nonreducing carbohydrates in paper electrophoresis and chromatography. *Research (London)* 6, Suppl. No. 1, 65 (1953). Ref.: *CA* 48, 1204 (1954).
69. Castel, P., Mus, R., Storck, J., Sur le contrôle des associations d'antibiotiques par électrophorèse sur papier. *Ann. pharm. franc.* 17, 63-71 (1959).
70. Ritschel, W.A., Lercher, H., Chromatography of some antibiotics. *Pharm. Ztg., Ver Apotheker-Ztg.* 106, 120 (1961). Ref.: *CA* 62, 398 (1965).
71. Litvinenko, S.N., Chemical methods of developing paper chromatograms in work with antibiotics. *Lab. Delo* 8, 39 (1962).

72. Pant, R., Agrawal, H.C., Papierchromatographie einiger biologisch wichtiger Guanidinverbindungen. Z. Physiol. Chem. 335, 203 (1964).
73. Heding, H., Paper chromatography of streptomycins and some related compounds. Acta Chem. Scand. 20, 1743 (1966) Ref.: CA 66, 22251 (1967).
74. Albu-Budai, M., Unterman, H.W., The chromatographic determination of streptomycin and accompanying products. Rev. Chim. (Bucharest) 18, 173 (1967) Ref.: CA 67, 67630 g (1967).
75. Henrik, H., Chromatography of the streptomycin group of antibiotics. Chromatogr., Electrophor., Symp. Int., 4th, 1966 (Pub. 1968), 569. Ref.: CA 72, 59120 (1970).
76. Ito, Y., Namba, M., Nagahama, N., Yamaguchi, T., Thin layer chromatography of basic Water-Soluble antibiotics. J. Antibiotics (Tokyo) Ser. A 17, 218 (1964) Ref.: CA 62, 2670 (1965).
77. Kondo, S., Sezaki, M., Shimura, M., Paper and thin layer chromatography of water soluble basic antibiotics produced by Streptomyces. J. Antibiotics (Tokyo) Ser. B 17, 3 (1964). Ref.: CA 61, 4681 (1964).
78. Huettenrauch, R., Schulze, J., Thin layer chromatographic separation of glucosidal antibiotics. Pharmazie 19, 334 (1964). Ref.: CA 60, 7874 (1964).
79. Sato, T., Ikeda, H., Thin layer chromatography of streptomycin series (I). Sci. Papers Inst. Phys. Chem. Res. (Tokyo), 59, 159 (1965).
80. Katayama, T., Ikeda, H., Thin layer chromatography of streptomycin series (II). *ibid.* 60, 85 (1966).

81. *idem*. Thin layer chromatography of streptomycin series, (V). Two-dimensional chromatography of streptomycins. *ibid.* 63, 49 (1969).
82. Nussbaumer, P.A., Schorderet, M., Application de la chromatographie en couche mince à l'identification de la streptomycine et de la dihydrostreptomycine. *Pharm. Acta Helv.* 40, 205 (1965).
83. Güven, C. K., Özsan, G., Antibiyotiklerin ince tabaka kromatografisi ile teşhisi. *Ecz. Bul.* 9, 19 (1967).
84. Voigt, R., Maa Bared, A.G., Zür Dünnschichtchromatographischen Trennung und identifizierung tuberkulostatisch wirkender Antibiotica. *J. Chromatog.* 36, 120 (1968).
85. Heding, H., Thin layer chromatography (bioautography) of streptomycins. *Acta Chem. Scand.* 24, 3086 (1970). Ref.: CA 74, 61483 (1971).
86. Langher, H.J., Teufel, U., Chemical and microbiological detection of antibiotics. 1. Thin layer chromatographic separation of various antibiotics. *Fleischwirtschaft* 52, 1610 (1972).
87. Pauncz, J.K., Thin layer chromatography of basic Water-Soluble antibiotics on resin coated chromatoplates. *J. Antibiot.* 25, 677 (1972).
88. Shanjahan, M., Dutta, B.K., Rashid, A., Separation and determination of antibiotic mixtures by thin layer chromatography. *Bangladesh Pharm. J.* 1, 15 (1972).
89. Chung, G-S., Wang, R.T., Separation and identification of common antibiotics by Avigel thin layer chromatography. *Tai-Wan K'o Hsueh* 27, 27 (1973) Ref.: CA 80, 112693 (1974).

90. Kinoshita, T., Iinuma, F., Tsuji, A., Microdetection of pharmaceuticals having amide, imide, or amino groups on thin layer chromatography utilizing tert-butyl hydrochloride. *Bunseki Kagaku* 24, 130 (1975).
Ref.: 83, 33101 (1975).
91. Cadenas, R.A., Defarrari, O.J., Chromatographic reagents for the some organic substances. *Analyst* 86, 132 (1961).
92. Osamu, N., Osami, M., Tsukasa, K., Gas-chromatographic analysis of antibiotics. *Noyaku Kensasho Hokoku* 11, 133 (1971), Ref.: CA 78, 47841 (1973).
93. Meyer, H., Mally, J., Hydrazine derivatives of pyridine carboxylic acids. *Monatsh.* 3, 393 (1912) Ref. : CA 6, 2073 (1912).
94. Virgulo, L., Identification of isonicotinyll hydrazide. *Rev. Brasil farm.* 33, 471 (1952). Ref.: CA 47, 9216 (1953).
95. Scott, P.G.W., The detection and determination of isonycotinyl hydrazide. *J. Pharm. and Pharmacol.* 4, 681 (1952).
96. Leuschner, F., Überden Nachweis einiger Isonicotinsäure und Nicotinsaureabkömmlinge auf filtrierpapier. *Naturwissenschaften* 40, 554 (1953).
97. Neuzil, E., Segonne, J., Nouvulltes réactions de l'isonicotinylhydrazide. *Bull. Soc. pharm. Bordeaux* 93, 3 (1955).
98. Cooper, P., Tablet identification by spot tests on paper. *Pharm. J.* 177, 495 (1956).
99. Litman, I.I., Detection of tubazid in biological material during a

- forensic chemical study. Tr. Leningrad Inst. Uoversh. Vrachei No. 49, 165 (1966). Ref.: CA 69, 34297 (1968).
100. Mattu, F., Pirisi, R., Sulla caratterizzazione dell'idrazide dell'acido isonicotinica. Chimico (Milan) 7, 239 (1952).
101. Fartushnyi, A.F., Isolation, detection, and determination of isoniazid in cadaveric matter. Sud.-Med.Ekspertiza 11, 26 (1968), Ref.: CA 70, 18570 (1969).
102. Morvillo, V., Garattini, S., Metodi per il dosaggio dell'idrazide dell'acido isonicotinico e ricerche sul compartimento di detta sostanza nell'organismo. Boll. soc. ital. biol. sper. 28, 388 (1952).
103. Belles, Q.C., Littleman, M.L., A sensitive filter paper spot test for the detection of isoniazid metabolites in urine. Med. J. Australia 2, 588 (1962).
104. Vachek, J., Farbreaktionen einiger pyridinderivate. Pharmazie 17 440 (1962).
105. Il'yasov, Ya. Z., Forensic chemical detection of tubazid. Min. Zdravookhr. SSSR 9, 43 (1966). Ref.: CA 67, 29824 (1967).
106. Roberts, W.R., Deuschle, W.K., Comparative study of urine tests for the detection of isoniazid. Am. Rev. Respirat. Diseases 80, 904 (1959).
107. Krishna, R.P.V., Sambasiva, R.R., New spot test for aromatic hydrazides using 2,3,5-triphenyltetrazolium chloride. Mikrochim. Acta 1975, 237.
108. Ohkuma, S., Kido, Y., Color reaction of organic compounds with dimethylglyoxime. III. Detection of hydrazine and some nitrogenous organic compounds. J. Pharm. Soc. Japan 76, 894 (1956). Ref.: CA 51, 953 (1957).

109. Lüdy-Tenger, F., Versuche über mikrochemische und mikrophysikalische prüfungsmöglichkeiten an medizinisch wichtigen pyridin derivaten. Mikrochim. Acta. 1956, 104.
110. Neuzil, M.E., Le Duc, Y., Reaction coloree de l'isoniazide avec quelques polyacides de la serie ethenique. Bull. Soc. Pharm. Bordeaux 100, 159 (1961).
111. Lang, E., Lang, H., Neue Farbreaktion des Fyridines. Naturwissenschafte 61, 504 (1974).
112. Akiyama, T., Noguchi, M., Identification of sugars by 3,4-dinitrobenzoic acid. Kyoto Yakka Daigaku Gakuho 7, 42 (1959). Ref.: CA 54, 4268(1960).
113. Reisch, J., Kommert, H. J., Clasing, D., Tüpfelnachweis für einige Alkaloide und N-haltige arzneistoffe mit 7-chlor-4-nitrobenzo-oxa-1,3-diazol. Pharm. Ztg. 115, 752 (1970).
114. Shpits, R.O., Romanenko, M.D., Indicator method of determining tuberculostatic drugs in the urine. Probl. Tuberk., 1975, 76. Ref.: CA 83, 108066 (1975).
115. Laubie, H., Reaction d'identité et dosage de l'hydrazide isonicotinique. Bull. Soc. Pharm. Bordeaux 90, 106 (1952).
116. Murti, P.S., Rao, G.B.B., Rao, P.V.K., Spot test for the detection of some aromatic hydrazides. Anal. Chim. Acta 71, 202 (1974).
117. Shilov, Yu. M., Chichiro, V.E., Identification of some antituberculosis drugs. Aptech. Delo 12, 65 (1963).
118. Castel, P., Orzalesi, H., Dubois, A., Caractérisation et dosage de l'hydrazide de l'acide isonicotinique. Trav. Soc. Pharm. Montpellier 12, 73 (1952).

119. Poggi, A.R., Mattu, F., Pirisi, R., Milletti, M., Reazioni alocromiche e solvatocromiche di alcuni derivati dell'idrazide dell'acido isonicotinico. *Chimica (Milan)* 8, 238 (1953).
120. Tsuji, A., Hojo, M., Color reaction of hydrazides with ninhydrine. *Bunseki Kagaku* 11, 1255 (1962). Ref.: CA 58, 8853 (1953).
121. Avanza, H.L., Reacción cromática de la hidrasida del acido isonicotinico y su aplicación para la determinación colorimétrica. *Jornada med. (Buenos Aires)* 9, 673 (1955).
122. Kelly, M. J., Poet, R.B., The estimation of isonicotinic acid hydrazide (Nydravid) in biologic fluids. *Ann. Rev. Tuberc.* 65, 429 (1952).
123. Akiyama, T., Yabuuchi, T., Shiona, K., Determination of isoniazid. *Kyoto Yakka Daigaku Gakuho* 7, 48 (1959). Ref.: CA 54, 6031 (1960).
124. Deadhar, R.O., Shastri, M.R., Gonatra, J.P., Estimation of thiacetazone and isoniazid in thiacetazone - isoniazid tablets. *Indian J. Pharm.* 32, 99 (1970).
125. Deeb, E.N., Determination of pharmaceutical forms of paraaminosalicylic acid and isoniazid with vanillin. *Drug standard* 22, 194 (1954). Ref.: CA 49, 2027 (1955).
126. Deeb, E.N., Vitagliano, G.R., The blood level determinations of p-aminosalicylic acid and isoniazid with vanillin. *J. Am. Pharm. Assoc.* 44, 182 (1955).
127. Ellard, G.A., Gammon, P.T., Wallace, S.M., The determination of isoniazid and its metabolites; acetylisoniazid, monoacetylhydrazine, diacetylhydrazine; isonicotinic acid and isonicotinyglycine in

- serum and urine. *Biochem. J.* 126, 449 (1972).
128. Boxenbaum, H.G., Riegelman, S., Determination of isoniazid and metabolites in biologic fluids. *J. Pharm. Sci.* 63, 1191 (1974).
129. Rinaldi, M.R., Cragolino, N.A., Photocolorimetric determination of isoniazid in blood. *Rev. assoc. bioquim. argentina* 18, 162 (1953). Ref.: *CA* 47, 12479 (1953).
130. Welsh, L.H., Report on p-aminosalicylic acid and isonicotinyhydrazine in admixture. *J. Assoc. Offic. Agr. Chemists* 40, 807 (1957).
131. Jessamine, A.G., Hamilton, E.J., Eidns, L., A clinical study of isoniazid inactivation. *Can. Med. Assoc. J.* 89, 1214 (1963).
132. Eidus, L., Harnanansingh, A.M.T., More sensitive spectrophotometric method for determination of isoniazid in serum or plasma. *Clin. Chem.* 17, 492 (1971).
133. Rubino, G.F., Bracco, M., Metodo per la determinazione dell'idrazide dell'acido-isonicotinico nelle urine. *Minerva med.* 1, 1136 (1952).
134. Brettoni, B., Ricerche di dosaggi dell'idrazide dell'acido-isonicotinico nei liquidi biologici. *Bull. soc. biol. sper.* 28, 939(1952).
135. Abou-ouf, A.A., Taha, A.M., Saidhom, M.B., Spectrophotometric analysis of primary aliphatic amines with dichlone. *J. Pharm. Sci.* 62, 1700 (1973).
136. Pavlyuchenkova, L.P., Veksler, M.A., Experiment design during development of a photometric method for determining isoniazid. *Farmatsiya (Moscow)* 23, 29 (1974). Ref.: *CA* 81, 54487 (1974).

137. Ballard, C.W., Scott, P.G.W., Photometric determination of isoniazid and 4-pikolin. *Chemistry and Industry*. 1952, 715.
138. Pool, N.F., Meyer, A.E., Comparison of new chemical method of determining isonicotinoyl hydrazide in serum with microbiological assay. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 98, 375 (1958).
139. Sil., J., Agrawal, K.C., Dutta, B.N., A colorimetric method of assay of isoniazid in presence of p-aminosalicylic acid or its salts in pharmaceutical preparations. *Sci. Cult. (Calcuta)* 28, 472 (1962).
140. Schoog, M., Determination of isoniazid with 2,4-dinitrobenzen. *Münch. med. Wochschr.* 94, 2135 (1952) Ref.: CA 47, 2645 (1953).
141. Yavorskii, M.P., New colorimetric reaction for drug detection. *Aptechn.Delo* 14, 48 (1965), Ref.: CA 63, 5452 (1965).
142. Akiyama, T., Fujimoto, K., Spectrophotometric determination of isoniazid with 3,4-dihitrobenzoic acid. *Kyoto Yakka Daigaku Kakuho* 14, 32 (1966). Ref.: CA 68, 24582 (1968).
143. Rubin, S.H., Dreker, L., Scheiner, J., Ritter, E., Determination of blood plasma levels of hydrazine derivatives of isonicotinic acid. *Dis. Chest.* 21, 439 (1952).
144. Nielsch, W., Nachweis und Bestimmung von Pyridin-4-derivaten. *Chemiker Ztg.* 82, 494 (1958).
145. Hodgkin, M.M., Hsu, A.H.E., Varughese, P., Erdus, L., Evaluation of a new method for phenotyping of slow and rapid acetylators. *Int. J. Clin. Pharmacol., Ther. Toxicol.* 7, 355 (1973).
146. Ozowa, H., Kiyomoto, A., A new colorimetric determination of isoniazid. *J. Pharm. Soc. Japan* 72, 1059 (1952) Ref.: CA 46, 11047 (1952).

147. Bose, B.C., Vijayvargia, R., Spectrophotometric method for the estimation of hydrazine derivatives. *Indian J. Pharm.* 28, 328 (1966).
148. Gr. Teoderescu, Dinescu, A., Colorimetric method for determination of isoniazid. *Bul. Inst. Politeh. Bucuresti* 26, 49 (1964). Ref.: *CA* 63, 14045 (1965).
149. Wollenberg, O., Ein beitrage zur colorimetrischen bestimmung von isonicotinsaurehydraziden. *Klin. Woehschr.* 30, 906 (1952).
150. Krishna, R.P.V., Bala, B.R.G., Smaba, M.P., Colorimetric determination of microgram quantities of isoniazid. *Mikrochim. Acta* 1974 , 979.
151. Petkoviç, S., Chemical methods of urine test for antituberculosis drugs. *Tuberculoza (Belgrade)* 15, 269 (1963).
152. Björnesjö, K.B., Jarnulf, B., Determination of isonicotinic acid hydrazide in blood serum. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 20, 39 (1967).
153. Naito, T., Shirai, H., Oda, N., Colorimetric determination of isonicotinic acid hydrazide and its derivatives with sodium pentacyanoaminoferroate. *Bull. Nagoya city Univ. Pharm. School* 3, 34 (1955).
154. Scardi, V., Bonavita, V., Simultaneous determination of isoniazid and D-cycloserine by sodium pentacyanoaminoferroate. *Clin. Chim. Acta* 4, 161 (1959).
155. Jacobs, M.B., Microdetermination of isoniazids. *J. Am. Pharm. Assoc.* 42, 346 (1953).
156. Castel, P., Carli, G., Gras, G., Cambon, P., Quelques méthodes rapides de dosage l'isoniazide dans le liquide céphalo-rachidien appliquées a la conduite du traitement de la méningite tuberculeusa.

- Trav. Soc. Pharm. Montpellier 15, 27 (1955).
157. Leal, A.M., de Silva, M.J., Santos, J.C., A colorimetric method determining nicotinamide and coramin. Anais azevedos (Lisbon) 4, 196 (1952). Ref.: CA 47, 7376 (1953).
158. Kassem, A.A., El-Marakby, M.M., Evaluation of isoniazid. J. Drug. Res. 2, 79 (1969).
159. Waksmundzki, A., Romanowski, H., Colorimetric detection and determination of isoniazid with epichlorhydrine. Ann. Univ. Mariae Curie-Sklodowska, Lublin-Polonia; Sect. AA, 8, 71 (1953). Ref: CA 51, 8374 (1957).
160. Roth, H.J., Schrimpf, H.O., Zur Bestimmung von Pyridin-Derivaten mit epoxyden. V. Mitteilung: Aminolyse von Epoxyden. Arch. Pharm. 293, 22 (1960).
161. Coppini, D., Cameroni, R., Monzani, A., Su due nuovi metodi di determinazione dell'hydrazide dell'acido iso-nicotinico. Ricerche Sci. 22, 1783 (1952).
162. Chekryshkina, L.A., Experiment designing in the search for optimum condition for the determination of isoniazid. Farmatsiya (Moscow) 23, 44 (1974). Ref.: CA 81, 126821 (1974).
163. Vasilevo-Aleksandrova, P., Aleksandrov, A., Kovacheva, E., Photometric method for determination of isoniazid. Nauch. Tr. Vissh. Pedagog. Inst. Plovdiv, Mat., Fiz., Khim., Biol. 6, 111 (1968). Ref.: CA 71, 74096 (1969).
164. Prescott, B., Kaufmann, G., James, W.D., A rapid colorimetric method for the determination of isoniazid in blood plasma. Proc. Soc. Exptl. Biol. Med. 84, 704 (1953).

165. Teoderescu, N., Bebesel, E., Analytical study of isoniazid. A new method of absorptimetric determination. *Farmacia (Bucharest)* 14, 743 (1966). Ref.: CA 67, 102843 (1967).
166. Hashmi, N.H., Adil, A.S., Malik, F.R., Ajmal, A.I., Colorimetric determination of isoniazid. *Mikrochim Acta* 772 (1969).
167. Dymond, L. C., Russel, D.W., Rapid determination of isoniazid in whole blood with 2,4,6-trinitrobenzen sulfonic acid. *Clin. Chim. Acta* 27, 513 (1970).
168. Russel, D.W., Determination of isoniazid in urine. *Clin. Chim. Acta* 31, 367 (1971).
169. Tan, H. S.I., Sensitive colorimetric determination of isoniazid. *J. Pharm. Sci.* 62, 993 (1973).
170. Stewart, J.T., Settle, D.A., Colorimetric determination of isoniazid with 9-chloroacridine. *J. Pharm. Sci.* 64, 1403 (1975).
171. Lever, M., Rapid fluorometric or spectrophotometric determination of isoniazid. *Biochem. Med.* 6, 65 (1972).
172. Cuthbertson, W.F.J., Ireland, D.M., Wolff, W., Detection and identification of some metabolites of isonicotinic acid hydrazide (isoniazid) in human urine, *Biochem. J.* 55, 669 (1953)..
173. Makino, K., Kinoshita, T., Itoh, T., Biological acetylation of isonicotinyl hydrazide. *Nature* 173, 36 (1954).
174. Itai, T., Oba, T., Kamiya, S., Paper chromatography of pyridine corboxilic acid hydrazides. *Bull. Natl. Hyg. Lab. (Tokyo)* 72, 87 (1954) Ref.: CA 49, 6350 (1955).

175. Unverricht, W., Schattmann, K., Senft, G., Die Papierchromatographische Trennung von Isoniazid und p-Aminosalicylsäure. *Ärztl. Wochschr.* 9, 838 (1954).
176. Ishikawa, M., Kikkawa, I., Paper partition chromatography of isoniazid and related compounds. *Ann. Repts. Shionogi Research Lab.* 4, 39 (1954). Ref.: CA 50, 15629 (1956).
177. Nielsch, W., Nachweis und Bestimmung von Pyridin-4-derivaten. *Chemiker-Ztg* 82, 329 (1958).
178. Diller, W., Krüger-Thimer, E., Wempe, E., Radiopapier-chromatographie des Isoniazids und seiner metaboliten. *Arzneimittel-Forsch.* 9, 432 (1959).
179. Barreto, R.C.R., Isolation and identification of the metabolic products of isoniazid from blood samples by means of paper chromatography. *J. Chromatog.* 7, 82 (1962).
180. Barreto, R.C.R. Barreto, H.S.R., Pinto, I.P., Chloroanilic acid as a reagent in the paper chromatography of nitrogenous compounds. *J. Chromatog.* 6, 416 (1961).
181. Barreto, R.C.R. Sabino, S.O., Further studies on the isolation and identification of isoniazid and its metabolic products. *J. Chromatog.* 9, 180 (1962).
182. idem., Chromatographic studies on isoniazid and its metabolic derivatives. III. New solvents and new techniques. *J. Chromatog.* 11, 344 (1963).
183. idem., Chromatographic studies on isoniazid and its metabolic derivatives. IV. New techniques of isolation and identification. *J. Chromatog.* 13, 435 (1964).

184. Pallini, V., Vasconetto, C., Ricci, C., Sulla specificita di alcuni metodi di rivelazione chromatografica di derivati piridinici. Bull. Soc. Ital. Biol. Sper. 41, 673 (1965).
185. LaRue, T.A., Detection of acyl hydrazides on paper chromatograms. J. Chromatog. 32, 784 (1968).
186. Beisenbekov, A.S., Determination of derivatives of nicotinic and isonicotinic acids by paper chromatography. Mater. Nauchn. Konf. Alma-At. Gos. Med. Inst. 43 rd, 427 (1971) (Pub. 1973). Ref.: CA 82, 121060 (1975).
187. Schmid, E., Hoppe, E., Meythaler Jr, C., Zicha, L., Dünnschichtchromatographische Trennungen antidepressiv wirksamer psychopharmaka. Arzneimittel-Forsch. 13, 969 (1963).
188. Thomas, J.J., Dryon, L., Identification de medicaments psychotropes par chromatographie sur couche mince. J. Pharm. Belg. 19, 481 (1964).
189. Güven, C.K., Sentetik bazı tüberkülostatik ilaçların ince tabaka kromatografisi ile teşhisi. Ecz. Bül. 9, 186 (1967).
190. Kaistha, K.K., Jaffe, J.H., Thin layer chromatography techniques for identification of narcotics, barbiturates, and central nerveous system stimulants in a drug abuse urine screening program. J. Pharm. Sci. 33, 400 (1968).
191. Fartushnyi, A.F., Sukhin, A.P., Determination of isoniazid derivatives in cadavers. Sud.-Med. Ekspert. 16, 39 (1973). Ref.: CA 80, 78879(1974).
192. Garcia Corro, A.J., Agentes quimioterápicos utilizados en la actualidad en el tratamiento de la tuberculosis. Estudio analítico y control de pureza tanto en el producto aislado como en especialidades farmacéuticas.

- An. Real Acad. Farm. 39, 211 (1973).
193. Ahrend, K.F., Tiess, D., Dünnschichtchromatographische parameter von 180 wenig flüchtigen organischen Verbindungen toxikologischen Nutzung Wiss. Z. Univ. Rostock. Math.-Naturwiss. Reihe 22, 951 (1973).
194. Schmidt, F., Dünnschichtchromatographie im Apotheken laboratorium. Dtsch. Apoth.-Ztg. 114, 1593 (1974).
195. De Sagher, R.M., De Leenheer, A.P., Claeys, A.E., Thin layer chromatography of hydrazidic monoamine oxidase inhibitor drugs. J. Chromatog. 106, 357 (1975).
196. Powlyuchenkova, L.P., Densitometric determination of isoniazid and sodium p-aminosalicylic acid in a rectal ointment. Farmatsiya (Moscow) 25, 73 (1976). Ref.: CA 84, 184982 (1976).
197. Calò, A., Cardini, C., Quercia, V., Applicazioni della gas-chromatografia in analisi farmaceutica. IV. Ricerche su alcuni chemioterapici antitubercolari. Bull. Chim. Farm. 107, 296 (1968).
198. Wilkinson, R.G., Shepherd, R.G., Thomas, J.P., Baughn, C., Stereospecificity in a new type of synthetic antituberculous agent. J. Am. Chem. Soc. 83, 2212 (1961).
199. Tatarinova, N.V., Ethambutol determination in the urine using a color reaction. Probl. Tuberk. 1974, 86. Ref.: CA 81, 72445 (1974).
200. Tarli, P., Lattanzi, F., Benocci, S., Determinazione quantitativa di etambutolo in compresse farmaceutiche. Farmaco, Ed. Prat. 24, 707 (1969).
201. Garcia, Carro, A.D.A., Spectrophotometric determination of ethambutol.

- An. Real Acad. Farm. 34, 291 (1968). Ref.: CA 71, 42395 (1969).
202. Burger, J.M., Pisono, F.D., Nash, R.A., Colorimetric determination of ethambutol. J. Pharm.Sci. 58, 110 (1969).
203. Reutgen, H., Grunert, M., Nachweis und Bestimmung von Ethambutol auf chemischem wege. Pharmazie 24, 148 (1969).
204. Olivari, G., Pettinari, G., Determinazione dell'etambutolo dicloridrato nelle preparazioni. Boll. Chim. Farm. 109, 21 (1970). Ref.: CA 73, 134025 (1970).
205. Amer, M.M., Tawakkol, M.S., Ismaiel, S.A., Determination of ethambutol hydrochloride. J. Pharm. Belg. 31, 80 (1976).
206. Bennet, M. R., Josef, E.M., Barbara, R.M., Gas chromatographic determination of ethambutol. J. Chromatog. 89, 80 (1974).
207. Vigleik, S., Bjarne, S., Gas-chromatographic determination of ethambutol in urine. Medd. Nor. Farm. Selsk. 36, 44 (1974).
208. Domagk, G., Benhisch, R., Mietzsch, F., Schmidt, H., Uber eine neue, gegen Tuberkelbazillen in vitro wirksame Verbindungsklasse. Naturwissenschaften 33, 315 (1946).
209. Leal, A.M., Nunes, M.L., Some reactions for the identification of TB I/698. Anais Azevedos (Lisbon) 11, 206 (1950). Ref.: CA 45, 3122 (1951).
210. Bernhard, S., Die Analytik der thiosemicarbazon. Verbindungen einschl. "Contoben". Deut. Apoth.-Ztg. 91, 816 (1951).

211. Gevlich, V.F., Typical reactions for contoben and pthivazide.
Nekotorye Voprosy farmatsii, Sbornik Nauch Trudov Vyssh. Farm.
Uchek. Zaredani, Ukr. S.S.R. 1955, 147. Ref.: CA 53, 7508 (1959).
212. Kolusheva, A., Nin'co, N., Qualitative and quantitative determination
of thiacetazon. Farmatsiya (Sofia) 9, 36 (1959).
213. Nagasawa, K., Ohkuma, S., Application of the 2,4-dinitrophenylhydrazine
reaction for oximes and semicarbazones I. Qualitative and quantitative
analysis of perillaldehyde oxime, 5-nitrofurfural semicarbazone, and
p-acetamidobenzaldehyde thiosemicarbazone. J. Pharm. Soc. Japan 74,
410 (1954). Ref.: CA 48, 8700 (1954).
214. Kamiya, S., Color reaction of mercapto groups with 2,6-dibromo-
p-benzoquinone-chlorimide. Bunseki Kagaku 8, 596 (1959). Ref.: CA
58, 9612 (1963).
215. Hoehlein, H., Use of chromotropic acid as a coupling agent for
diazonium salts. Pharmazie 22, 27 (1967). Ref.: CA 66, 108301(1967).
216. Doden, W., Kopf, R., Zur bestimmung von p-acetylamino-benzaldehyde-
thiosemicarbazone (TBI/698, Conteben) im hum. Klin.Wochschr. 29,
480 (1951).
217. Arita, T., Change of thiacetazone in vivo. II. Colorimetrik deter-
mination of thiacetazone in urine and its excretion. J. Pharm.
Soc. Japan 76, 984 (1956). Ref.: CA 51, 1464 (1957).
218. Natta, G., Nunes, M.L., Chemical-analytical study of thiacetazone.
Anais Azevedos 2, 144 (1950). Ref.: CA 45, 2627 (1951).
219. Filomeni, M., Giuliano, R., Trucco, F.S., Photometric determination
of 4-acetamidobenzaldehydethiosemicarbazone in biologic liquids.

- Atti Soc. lombarda sci. med. biol. 5, 196 (1949-50). Ref.: CA 47, 2248 (1953).
220. Heilmeyer, I., Heilmeyer, L., Quantitative Bestimmung Kleiner mengen von benzaldehydthiosemicarbazon und dessen Derivaten in Körperflüssigkeiten. Arch. exptl. Path. Pharmacol. 210, 424 (1950).
221. Shohet, J.S., An improved method for the colorimetric assay of thiacetazone in pharmaceutical preparations. Analyst (London) 99, 755 (1974).
222. Wilde, W., Nachweis von TBI/698 im körpersäften und sekreten. Med. Monatsschr. 4, 106 (1950).
223. Wollenberg, O., Über die kolorymetrische Bestimmung von Thiosemicarbazonen im Harn. Deut. med. Wochschr. 75, 899 (1950).
224. Jardin, C., Rayroux, J., Dosage de l'acétylaminobenzaldehyde thiosemicarbazone dans le plasma. Technique sensible e simple applicable à des examens en série. Ann. pharm. franç. 13, 186 (1955).
225. Gootjes, T., Th. Naüta, W., Bepalingsmethode voor para-acetylamino-benzaldehyd thiosemicarbazon met behulp van het reagents van Grote. Pharm. Weekblad 85, 869 (1950).
226. Aoki, M., Iwayama, Y., Determination of tibion in urine by indole, and the decomposition of tibione by gastric juice. Japan. J. Pharm and Chem. 23, 97 (1951). Ref.: CA 45, 5751 (1951).
227. Richter, J., Beitrag zur photometrischen Bestimmung von Acetahilid, Lactophenin, Phenacetin, Rodolin, Tibatin und Tebethion in Arzneimitteln. Z. Anal. Chem 142, 277 (1954).

228. Auerbach, M.E., Angell, E., A fluorimetric assay for minute amounts of some thiohydantoins. *J. Pharm. and pharmacol.* 10, 776 (1958).
229. Shishoo, C.J., Devani, M.B., Shan, M.G., Spectrophotometric determination of thiosemicarbazone with 2,3-dichloro-1,4-naphthoquinone. *Analyst (London)*. 98, 762 (1973).
230. Hinrichs, K., Poppe, H., Steyer, H., Papierchromatographischer Nachweis von Contoben. *Naunyn-Schmiedebergs Arch. exptl. Pathol. Pharmacol.* 223, 493 (1954).
231. Arita, T., Change of thiacetazone in vivo. III. Decomposition products of thiacetazone excreted into urine. *J. Pharm. Soc. Japan* 76, 987 (1956). Ref.: CA 51, 1465 (1957).
232. idem., Decomposition products of thiacetazone in the intestinal tract. *ibid.*, 76, 990 (1957).
233. Goeckeritz, D., Die Papierchromatographie einiger Tuberculostatica und antimykotica mit thiongruppen. *Pharmazie* 21, 668 (1966).
234. Libermann, D., Moyeux, M., Rist, N., Grumbach, F., Sur la préparation de nouveaux thioamides pyridiniques actifs dans la tuberculose expérimentale. *Comp. Rend.* 242, 2409 (1956).
235. Golowinsky, E., Identification of drugs containing thioamid groups. *Compt. Rend. Acad. Bulgare Sci.* 15, 277 (1962). Ref.: CA 57, 13890 (1962).
236. Gr. Popa, Ciurea, I.C., Lazar, C., Cristescu, C., Spectrophotometric determination of the thioamide of α -ethylisonicotinic acid. *Analele Univ. "C.I. Parhon" Bucuresti, Ser. Stiint. Nat. Chim.* 11, 91 (1962). Ref.: CA 60, 13886 (1964).

237. Kraus, P., Simane, Z., Eine Spektralphotometrische Methode zur Bestimmung des 2-Äthyl-4-pyridinthionsäureamids in biologischem material. *Arzneimittel-Forsch.* 12, 84 (1962).
238. Pütter, J., Bestimmung von Protionamid und Äthionamid sowie den entsprechenden Sulfoxiden im blutplasma. *ibid.* 22, 1027 (1972).
239. Kraus, P., Šimáně, Z., Spectrophotometric determination of ethionamide in pharmaceuticals. *Cesk. Farm.* 10, 195 (1961). Ref.: *CA* 60, 6703 (1964).
240. Kraus, P., The metabolism of ethionamide. I. The use of the Koenig reaction for the determination of ethionamide. *Cesk. Farm.* 12, 246 (1963). Ref.: *CA* 59, 18544 (1963).
241. Popper, E., Chiorean, L., Pitea, I., Photocolorimetric study of palladium (II) and the α -ethylthiosionicotinamide. *Rev. Roum. Chim.* 15, 115 (1970).
242. Devani, M.B., Shishoo, C. J., Mody, H.J., Raja, P.K., Detection of thioamides: Determination of ethionamid with 2,3-dichloro-1,4-naphthoquinone. *J. Pharm. Sci.* 63, 1471 (1974).
243. Bieder, A., Mazeau, L., Etude du métabolisme de l'ethionamide chez l'homme. I. Séparation des metabolites par chromatographie. *Ann. Pharm. Franc.* 20, 211 (1962).
244. Iwainky, H., Shert, I., Grunert, M., Zum Stoffwechsel des Ätionamids nach intravenöser Verabreichung. *Arzneimittel-Forsch.* 15, 193 (1965).
245. Paveleczyk, E., Domerachi, S., Analysis of the decomposition products of drugs. XVII. Chromatographic evaluation of the decompo-

- sition of ethionamide. *Diss. Pharm. Pharmacol* 18, 651 (1966).
Ref.: CA 67, 25443 (1967).
246. Bieder, A., Mazeau, L., Etude du métabolisme de l'ethionamide chez l'homme. I. Séparation des metabolites par chromatographie. *Therapie* 19, 897 (1964).
247. Grunert, M., Iwainsky, H., Untersuchungen zur Trennung und charakterisierung von Äthionamid und strukturverwandten Verbindungen. *Pharmazie* 23, 657 (1968).
248. Colo, A., Cardini, C., Quercina, V., Applicazioni della gas-chromatografia in analisi farmaceutica. X. Ulteriori ricerche su chemioterapici antitubercolari. *Boll. Chim. Farm.* 108, 175 (1969).
249. Dalmer, O., Walter, E., Pyrazine derivatives. Ger. Pat. 632, 257 July 4, (1936).
250. Kakemi, K., Uno, T., Sezaki, H., Determination of pyrazinamide. I. Color reactions and colorimetric determination of pyrazinamide. *J. Pharm. Soc. Japan* 76, 273 (1956). Ref.: CA 50, 9688 (1956).
251. Allen, Wm. S., Aranovic, S. M., Bisancone, L.M., Williams, J.H., Determination of pyrazinamide content of blood and urine. *Anal. Chem.* 25, 895 (1953).
252. Aoki, D., Iwayama, Y., Furusumi, I., Colorimetric determination of pyrazinamide. *Yakuzaigaku* 16, 9(1956). Ref.: CA 51, 7951 (1957).
253. Sezaki, H., Determination of pyrazinamide VI. Separatory determination of pyrazinamide, isoniazid and some of other metabolites in urine. *Yakugaku Zasshi* 78, 1211 (1958). Ref.: CA 53, 8259 (1959).

254. Bjornesjo, K.B., Simultaneous determination of cycloserine and pyrazinamide in blood serum. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 13, 332 (1961).
255. Freerksen, E., Bönicke, R., Roseufeld, M., Vergleichende untersuc- hungen zur tuberkulostatischen aktivität von N-morpholino-methyl- pyrazinamid und Pyrazin-2-carboxamid (Pyrazinamid) in vitro und in vivo. *Arzneimittel-Forsch.* 13, 722 (1963).
256. Felder, E., Tiepolo, U., Pyrazincarbonsäureaminomethylamide. *Arzneimittel-Forsch.* 14, 1225 (1964).
257. Ignat, V., Constantinescu, T., Quality control of pyrazinamide as such and in different pharmaceutical products. *Farmacia (Bucharest)* 16, 151 (1968). Ref.: CA 69, 21956 (1968).
258. Lepkovsky, S., Crystalline Factor I. *Science* 87, 169 (1938).
259. Harris, S.A., Folkers, K., Synthesis of vitamin B₆ II. *J. Am. Chem. Soc.* 61, 3307 (1939).
260. Brown, J.A., Marsh, M.M., Paper chromatographic separation and determination of some water-soluble vitamins. *Anal. Chem.* 24, 1952 (1952).
261. Ransy, J., Chromatographic and spectrophotometric determination of the Vitamin B complex. *J. Pharm. Belg.* 7, 224 (1952). Ref.: CA 46, 9258 (1952).
262. Radhokrishnamurty, R., Sarma, P.S. Paper chromatographic separation of B group vitamins. *Current Sci. (India)* 22, 209 (1953). Ref.: CA 48, 3431 (1954).

263. Bergamini, C., Chromatographic recognition of pantothenic acid separation of the vitamins of the B complex. *Sperimentale, Sez. Chim. biol.* 4, 38 (1953). Ref.: CA 48, 6501 (1954).
264. Peterson, E.A., Sober, H.A., Preparation of crystallin phosphorylated derivatives of vitamin B₆. *J. Am. Chem. Soc.* 76, 169 (1954).
265. Puztai, A., Investigation of the vitamin B₆ group and of some derivatives by paper chromatography. *Magyar Kémiai. Folyóirat* 60, 323 (1954). Ref.: CA 51, 14871 (1957).
266. Rodrigues, L.D., Silva, J.A., Separation and identification in pharmaceutical products of the principle vitamins of the B complex with chromatographic paper. *Rev. Prot. Farm.* 5, 75 (1955). Ref.: Ca 50 1264 (1956).
267. Fasella, P., Baglioni, C., Determinazione Chromatographica quantitative dei derivati della vitamina B₆. *Acta vitaminol* 10, 27 (1956).
268. Rodwell, V.W., Volcani, B.E., Ikawa, M., Snell, E.E., Bacterial oxidation of vitamin B₆. *J. Biol. Chem.* 233, 1548 (1958).
269. Santos, M.S., Detection of water soluble vitamins in pharmaceutical specialities. Paper chromatography method. *Bol. escola farm., Univ. Coimbra*, 18, 103 (1958). Ref.: CA 53, 8537 (1959).
270. Simatoepang, P.S.M., The identification of vitamin B complex by paper chromatography. *Soura Pharm. Madjalah* 4, 67 (1959). Ref.: CA 58, 13724 (1963).
271. Godshen, E.L., Edwards, C.H., Edwards, G.H., Paper chromatography of certain vitamins in phenol and butanol-propionic acid-water solvents. *Anal. Chem.* 32, 1415 (1960).

272. Konosuke, U., Colorimetric determination of pyridoxine hydrochloride and separation and determination of it in multivitamin preparation. *Yakuzaigaku* 21, 124 (1961). Ref.: CA 56, 7434 (1961).
273. Gough, G.R., Silberman, H., Paper chromatography of B group vitamins. *Australasian J. Pharm.* 44, 869 (1963). Ref.: CA 61, 536 (1964).
274. Huttenrauch, R., Klotz, L., Vitamintrennungen an Ionenaustauscherpapieren. *Experimentia* 19, 95 (1963).
275. Onoda, H., Simple determination of drugs by means of the horizontal paper chromatography on capillar analysis. II: Determination of pyridoxini hydrochloridum preparations. *Yakuzagaku* 24, 119 (1964).
276. Hakanson, R.J., Separation and identification of pyridoxal and pyridoxal-5-phosphate by paper chromatography. *J. Chromatog.* 13, 263 (1964).
277. Danilovic, M., Laviva, B., Savic, Z., Determination of multivitamine preparations by paper chromatography. *Arch. Farm. (Belgrade)* 16, 13 (1966). Ref.: CA 66, 689829 (1967).
278. Scapini, G., Condorelli, P., Innocenti, F., Sull'anilisi di complessi polivitaminia. *Bull. Sedute. Accad. Gionenia. Sci. Natur Catania* 8, 626 (1966).
279. Gustavson, W.R., Ledin, Jr. G., Furst, A., Variation of Rf of vitamin B₆ group with pH. *J. Chromatog.* 24, 288 (1966).
280. Barbiroli, G., Simultaneous determination of twelve vitamins by circular paper chromatography. *Minerve diet.* 7, 257 (1967). Ref.: CA 68, 43205 (1968).

281. Kohen, V., Russeva, N., Paper chromatography for quantitative determination of vitamin B and vitamin B₆ in the presence of vitamin C, rutin and novacaine. Farmatsiya (Sofia) 18, 3 (1968).
282. Nurnberg, E., Thin layer chromatography of vitamin B₆. Deut. Apoth-Ztg. 101, 268 (1960).
283. Gänshirt, H., Malzacher, A., Trennung einiger Vitamine der B gruppe und des Vitamins C durch dünnschichtchromatographie. Naturwissenschaften 47, 279 (1960).
284. Ishikawa, S., Katsui, G., Separation and detection of some vitamins in vitamin preparations by thin layer chromatography. Bitamin (Kyoto) 29, 203 (1964).
285. Katsui, G., Thin layer chromatography of vitamins. I: Techniques of thin layer chromatography. ibid. 29, 147 (1964).
286. Ludwig, E., Freimuth, U., Zur Anwendung der Dünnschichtchromatographie in der lebensmittel chemie. 3. mitt. Die auftrennung einige wasserlöslicher Vitamine. Nahrung 9, 41 (1965).
287. Hüttenrauch, R., Analyse Polymerer Vitamine B₆ derivate. Pharmazie 8, 492 (1966).
288. Güven, K.C., Gürkök, Z. Vitamin B₆ grubu maddelerin ince tabaka kromatografisi. Ecz. Bül. 9, 184 (1967).
289. Frodyma, M.M., Lieu, V.T., Detection and determination by UV reflectance spectrometry of vitamins resolved on thin layer plates. Anal chem. 39, 814 (1967).

290. Jablonowski, W., Experimental application of thin layer chromatography to the analysis of the vitamin B₆ group. *Farm. Pol.* 23, 51 (1967). Ref.: CA 67, 57278 (1967).
291. Gill, J.E., Partition and ion-exchange thin layer chromatography of water soluble fluorescent compounds. *J. Chromatog.* 26, 315 (1967).
292. Dittmann, J., Trennung einiger Vitamine durch Dünnschichtchromatographie an Zellulose. *Deut. Gesundheitsw.* 22, 1217 (1967).
293. Petrovic, S.E., Belina, B.E., Vukozlovic, D.B., Separation of water soluble vitamins on starch thin layers. *Anal. Chem.* 40, 1007 (1968).
294. Aksenova, E.N., Knizhnik, A.Z., Senor, P.L., Churyukonova, S.V., Identification of some water soluble vitamins by thin layer chromatography. *Farmatsiya (Moscow)* 17, 51 (1968). Ref.: CA 69, 5248 (1968).
295. Dement'eva, E.N., Drobinskaya, N.A., Ionova, L.V., Florentév, L.V., Superthinlayer chromatography for vitamin B₆. *Biokhimiya* 33, 350 (1968). Ref.: CA 69, 12902 (1968).
296. Ahrens, H., Korytnyk, W., Pyridoxine chemistry. XXI. Thin layer chromatography and thin layer electrophoresis of compounds in the vitamin B₆ group. *Anal. Biochem.* 30, 413 (1969).
297. Massa, V., Dosage photodensitométrique de vitamines hydrosolubles après séparation chromatographique sur couche mince. *Trav. Soc. Pharm. Montpellier* 29, 35 (1969).
298. Hashmi, M.H., Chugtai, F.R., Chugtai, M.I.D., Semiquantitative détermination of water soluble vitamins by circular thin layer

- chromatography. Mikrochim. Acta (Wien) 1969, 951.
299. Chiang, H.C., Wu, Y.C., Polyamid-Silicagel mixed layer chromatography of water soluble vitamins. J. Clin. Chem. Soc. (Taipei) 17, 104 (1970).
300. Smith, M.A., Dietrich, L.S., Preparative thin layer chromatography for the separation of the various forms of vitamin B₆ in tissues. Biochim. Biophys. Acta 230, 262 (1971).
301. Codorniga, R., Dominquez-Gil, A., Gonzales, M.C., Quantitative analysis of vitamins B₁, B₆, B₁₂ in tablet by thin layer chromatography. Farmaco Ed. Prat. 27, 572 (1972). Ref.: CA 78, 7862 (1973).
302. Bičan-Fišter, T., Dražin, V., Quantitative analysis of water soluble vitamins in multicomponent pharmaceutical forms. Detn. of tablets and granules. J. Chromatog 77, 389 (1973).
303. Şumnu, M., Enjektabl çözeltilerde piridoksin hidroklorür stabilitesi ve sodyum noramin sülfonat ile etkileşmeleri. Hacettepe Üniversitesi Doktora Tezi, Ankara, 1976.
304. Feigl, F., Jungreis, E., Spot test for vitamin B₆. Clin. Chim. Acta. 3, 399 (1958).
305. Arth, G.E., Fried, J., Johnston, D.B.R., Hoff, D.R., Sarett, L.H., Silber, R.H., Stoerk, H.C., Winter, C.A., 16-Methylated Steroids. II. 16 α -methyl analogs of cortisone, a new group of anti-inflammatory steroids. 9 α -Halo derivatives. J. Am. Chem. Soc. 80, 3161 (1958).
306. Oliveto, E.P., Rausser, R., Weber L., Nussbaum, A.L., Gebert, W., Coniglio, C.T., Hershberg, E.B., Tolksdorf, S., Eister, M., Perlman, P.L., Pechet, M.M., 16-Alkylated corticoids. II. 9 α -Fluoro-16 α -methylprednisolone 21-acetate. J. Am. Chem. Soc. 80, 4431 (1958).

307. Schwarz, V., Methods for the separation of neutral products. IX. Chromatography of steroids on a magnesium silicate layer without binder. *Pharmazie* 18, 122 (1963).
308. Schwarz, V., Syhora, K., Steroid derivatives. XXIII. Treatment of epoxides with aqueous hydrogen halides. Collection Czech. chem. Commun. 28, 637 (1963). Ref.: CA 59, 11594 (1963).
309. Neher, R., Steroid Chromatography. Elsevier, Amsterdam, London, New-York, (1964).
310. Lisboa, B.P., Characterization of Δ^4 -3 α -oxo-C₂₁-steroids on thin layer chromatograms by in-situ colour reactions. *J. Chromatogr.* 16, 136 (1964).
311. Hall, A., Thin layer chromatography of corticosteroids. *J. Pharm. Pharmacol., Suppl.*, 16, 9T (1964).
312. Clifford, C.J., Wilkinson, J.V., Wragg, J.S., Some aspects of the use of thin layer chromatography in a limit test for related foreign steroids. *J. Pharm. Pharmacol. Suppl.*, 16, 11T (1964).
313. Johnson, C.A., Fowler, S., The detection and identification of other 17,21-dihydroxy-21oxosteroids in corticosteroids. *ibid.* 16, 17 T (1964).
314. Sonanini, D., Hofstetter, R., Anker, L., Mühlemann, H., Nachweis pharmazeutisch wichtiger Glucocorticoide mittels. Verteilungsdünnschichtchromatographie. *Pharm. Acta. Helv.* 40, 302 (1965).
315. Hara, S., Mibe, K., Analysis of steroids. VII. Thin layer chromatography of steroidal pharmaceuticals. *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)*, 15, 1036 (1967). Ref.: Ca 68 33227 (1968).

316. *idem.*, Thin layer chromatography of steroidal pharmaceuticals. *Anal. Chem.* 40, 1605 (1968).
317. Dobrecky, J., Gasber, C., Lombardy, N.M., Thin layer chromatography of some hydroxycorticosteroids. *Rev. Asoc. Bioquim. Argent.* 33, 24 (1968). Ref.: CA 71, 27646 (1969).
318. Levorato, C., Identification and quantitative determination of corticosteroids in dermatological preparations. *Farmaco, Ed. Prat.* 24, 227 (1968).
319. Lombardy, N.M., Dobrecky, J., Garber, G., Thin layer chromatography of some ketosteroids. II. *Rev. Asoc. Bioquim. Argent.* 34 17 (1969). Ref.: CA 73, 75183 (1970).
320. Cavina, G., Chemello, N., Loberto, D., Rocchi, I. Romaniello, E., Schweiger, L., Zanni, G., Evaluation of some thin layer chromatography procedures for the identification and detection of impurities of hormonal steroids. *Ann. Ist. Super Sanita* 9, 261 (1973). Ref.: CA 82, 64562 (1975).
321. Biagi, G.L., Barbaro, A.M., Gandolfi, O., Guerra, M.C., Cantelli-Forti, G., Rm values of steroids as an expression of their lipophilic character in structure-activity studies. *J. Med. Chem.* 18, 873 (1975).
322. Vanderhaeghe, H., Hoebus, j, Identification of steroid hormones. I. Corticosteroids. *J. Pharm. Belg.* 31, 25 (1976).
323. Hiai, S., Oura, H., Nakajima, T., Color reaction of some saponins and saponins with vanillin and sulphuric acid. *Planta Med.* 29, 116 (1976).

324. Gabel, G., Müller, K.H., Schkoknecht, J., Die wertbestimmung von Herba, oleum und tinctura thymi. Deut. Apoth.-Ztg. 102, 293 (1962).
325. Sattler, L., Zerban, F.W., Spectrophotometric method for determination of sugars. Anal. Chem. 28, 1916 (1956).
326. Abraham, M.H., Davies, A.G., Llewellyn, D.R., Thain, E.M., The chromatographic analysis of organic peroxides. Anal. Chim. Acta 17, 499 (1957).
327. Stahl, E., Kaltenbach, U., Dünnschicht-Chromatographie VI. Mitteilung. Spurenanalyse von zuckergemischen auf Kieselgur G-Schichten. J. Chromatog. 5, 351 (1961).
328. Takeda, K., Hara, S., Wada, A., Matsumoto, N., A systematic, simultaneous analysis of steroid sapogenins by thin layer chromatography. J. Chromatog. 11, 562 (1963).
329. Hranisavljević-Jacovljenić, M., Pexjković-Tadić, I., Stojiljković, A., Thin layer chromatography of isomeric oximes. I. J. Chromatog. 12, 70 (1963).
330. Krebs, K.G., Heusser, D., Wimmer, H., Spray Reagents. Thin Layer chromatography (ed. E. Stahl). 2. baski. Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York (1969).
331. Dietz, W., Soehring, K., Experimentelle beiträge zum nachweis von thiobarbitursäuren aus dem harn mitte hilfe der papierchromatographie. Arch. Pharm. 290, 80 (1957).
332. Bacon, J.S.D., Edelman, J., The carbohydrates of the Jerusalem Artichoke and other compositae. Biochem. J. 48, 114 (1951).

333. Klouwen, M.H., Heide, R., Thin layer chromatography of ethereal oils. I. Separation of phenols and phenol ethers. *Parfuem.Kosmetik* 43, 195 (1962) Ref.: CA 57, 11325 (1962).
334. Sen, B.N., Chromatographic separation of inorganic anions on specially prepared calcium sulphate stricks. *Anal. Chim. Acta* 23, 152 (1960).
335. Machata, G., The detection of antihistaminics in the organs of dead bodies. *Arch. Toxicol.* 18, 124 (1960). Ref.: CA 55, 4630 (1961).
336. Zarnak, J., Pfeiffer, S., Thin layer chromatography in the teaching and practice of medicinal analysis. I. Methods analgetics, antipyretics, purines, sulphonamides, alkaloids, and analog syntetics. *Pharmazie* 19, 216 (1964). Ref.: CA 60, 15680 (1964).
337. Noirfalise, A., Grosjean, M.H., Mise en évidence de quelques dérivés de la phénothiazine par chromatographie en couch mince. *J. Chromatog.* 16, 236 (1964).
338. Anthony, W.L., Beher, W.T., Color detection of bile acids using thin layer chromatography. *J. Chromatog.* 13, 567 (1964).
339. Passera, C., Pedrotti, A., Ferrari, G., Thin layer chromatography of carboxylic acids and keto acids of biological interest. *J. Chromatog.* 14, 289 (1964).
340. Chen, Y.-T., Isherwodd, F.A., Mapson, L.W., Quantitative estimation of ascorbic acid and related substances in biological extracts by separation on a paper chromatogram. *Biochem. J.* 55, 821 (1953).
341. Barnabas, T., Badve, M.G., Barnabas, J., Separation and identification of alkali metals by paper chromatography. *Naturwissenschaften* 41, 478 (1954).

342. Segura-Cardona, R., Soehring, K., Dünnschichtchromatographischer nachweis kleinster mengen von Katecholaminen und deren derivaten. Med. Exp. 10, 251 (1964).
343. Kaiser, H., Hasanmayer, G., Papierchromatographischer vergleich zwischen blütenköpfchen von *Matricaria chamolilla* L. und *Achillea millefolium* L. Arch. Pharm. 287, 503 (1954).
344. Belcher, R., Nutten, A.J., Sambrook, C., M., The determination of glucosamine. Analyst 79, 201 (1954).
345. Heacock, R.A., Mahon, M.E., The color reactions of the hydroxyskatoles. J. Chromatog. 17, 338 (1965).
346. idem. Paper and thin layer chromatography of the hydroxyskatoles. Can. J. Biochem. Physiol. 41, 487 (1963).
347. Zinser, M., Baumgartel, C., Ein beitrag zur Dünnschichtchromatographie der Mutterkornalkaloide. Arch. Pharm. 297, 158 (1964).
348. Weygand, F., Hofman, H., Polleninhaltsstoffe I. Mitteil.: Zucker, Folsäure und Ascorbinsäure. Chem. Ber. 83, 405 (1950).
349. Mehrlitz, A., Gierschner, K., Minas, T., Dünnschichtchromatographische trennung von 2,4-Dinitrophenylhydrazonen. Chemiker-Ztg. 87, 573(1963).
350. Maiwald, L., Maske, H., The determination of pyridoxine, pyridoxamine, nicotinic acid, and nicotinamide by paper chromatography. Hoppe - Seyler's Z. physiol. Chem. 306, 143 (1956). Ref.: CA 51, 5168 (1957).
351. Munier, R., Séparation des alcaloides de leurs N-oxydes par micro - chromatographie sur papier. Bull. soc. chim. biol. 35, 1225 (1953).

352. Munier, R., Macheboeuf, M., Microchromatographie de partage sur papier des alcaloïdes et de diverses bases azotées biologiques. III. Exemples de séparations de divers alcaloïdes par la technique en phase solvante acide. Bull. soc. chim. biol. 33, 846 (1951).
353. Adachi, S., Thin layer chromatography of carbohydrates in the presence of bisulfide. J. Chromatog. 17, 295 (1965).
354. Keith, R.W., Turneau, D., Mahlum, D., Quantitative paper chromatographic determination of phenols. J. Chromatog. 1, 534 (1958).
355. Procházka, Z., Combined ascorbic acid VI. The Chemical nature of ascorbigen. Chem. listy 47, 1643 (1953). Ref.: CA 48, 4033 (1954).
356. Kucharczyk, N., Fohl, J., Vymetal, J., Dünnschichtchromatographie von Aromatischen kohlen wasserstoffen und einigen heterocyclischen verbindungen. J. Chromatog. 11, 55 (1963).
357. Neher, R., Wettstein, A., Farbreaktionen mit Steroiden, insbesondere Corticosteroiden im papier chromatogram. Helv. Chim. Acta 34, 2278 (1951).
358. Micheel, F., Schweppe, H., Paper chromatographic separation of hydrophobic compounds with acetylated cellulose paper. Mikrochim. Acta 1954, 53. Ref.: CA 48, 4354 (1954).
359. Burke, W.J., Potter, A.D., Parkhurst, R.M. Neutral silver nitrate as a reagent in the chromatographic characterization of phenolic compounds. Anal. Chem. 32, 727 (1960).
360. Bate-Smith, E.C., Westall, R.G., Chromatographic behavior and chemical structure. I. Some naturally occurring phenolic substances Biochim. et Biophys. Acta 4, 427 (1950). Ref.: CA 44, 5677 (1950).

361. Abbot, D.C., Egan, H., Thomson, J., Some observations on the thin layer chromatography of organo-chlorine pesticides. *J. Chromatog.* 16, 481 (1964).
362. Weidman, H., Dissertation. Berlin 1961, Ref.: Krebs, K.G., Heusser, D., Wimmer, H., Spray Reagents. *Thin Layer Chromatography* (ed. E. Stahl). 2. baski. Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York (1969).
363. Kellen, J., A rapid detection of reducing substances in paper chromatography. *Chem. listy* 51, 973 (1957). Ref.: *CA* 51, 11911 (1957).
364. Stevens, J., Thin layer chromatography of steroids: Specificity of two location reagents. *J. Chromatog.* 14, 269 (1964).
365. Whittaker, V.P., Wijesundera, S., The separation of esters of choliné by filter-paper chromatography. *Biochem. J.* 51, 348 (1952).
366. Jepson, J.B., Smith, I., Multiple dipping procedures in paper chromatography: A specific test for hydroxyproline. *Natur* 172, 1100 (1953).
367. Barrett, G.C., Iodine as a 'non-destructive' color reagent in paper-an thin-layer chromatography. *Nature* 194, 1171 (1962).
368. Zaffaroni, A., Burton, R.B., Kentmann, H., Adrenal cortical hormones: Analysis by paper partition chromatography and occurrence in the urine of normal persons. *Science* 111, 6 (1950).
369. Feltkamp, H., Koch, F., Die Dünnschichtchromatographische trennung stereo-isomer Cyclohexylamine. *J. Chromatog.* 15, 314 (1964).
370. Lane, E.S., Thin layer chromatography of long-chain tertiary amines and related compounds. *J. Chromatog.* 18, 426 (1965).

371. Bertetti, J., Chromatography on paper of aromatic amines. Ann. Chim. (Rome) 44, 495 (1954). Ref.: CA 49, 6783 (1955).
372. Beroza, M., Identification of 3,4-methylenedioxyphenyl synergists by thin-layer chromatography. Agricult. and Food Chem. 11, 51 (1963).
373. Wright, J., Detection of humectants in tobacco by thin layer chromatography. Chem. Ind. (London) 1963, 1125.
374. Kritschewsky, D., Kirk, M.C., Paper chromatography of bile acids. J. Am. Chem. Soc. 74, 4713 (1952).
375. Mütting, D., Über eine Qualitative farbreaktion zur differenzierung von Aminosäuren auf filterpapier.
376. Smyth, R.B., McKeown, G.G., The analysis of arylamines and phenols in oxidation-type hair dyes by paper chromatography. J. Chromatog. 16, 454 (1964).
377. Adams, C.W.M., A perchloric acid-naphthoquinone method for the histochemical localization of cholesterol. Natur 192, 33 (1961).
378. Patton, A.R., Chism, P., Quantitative paper chromatography of amino acids. Anal. Chem. 23, 1683 (1951).
379. Barrolier, J., Heilmann, J., Watzke, E., Polychrome development of amino acids on paper chromatograms and electrophoretograms. Z. physiol. Chem. Hoppe-Seyler's 304, 21 (1956) Ref.: CA 51, 6746 (1957).
380. Bremner, J.M., Identification of hydroxylamine and hydrazine by paper chromatography. Analyst 79, 198 (1954).

381. Barton, G.M., Evans, R.S., Gardner, J.A.F., Paper chromatography of phenolic substances. *Nature* 170, 249 (1952).
382. Hay, G.W., Lewis, B.A., Smith, F., Thin-film chromatography in the study of carbohydrates. *J. Chromatog.* 11, 479 (1963).
383. Ertel, H., Horner, L., Zwei universalreagentien zur Dünnschichtchromatographie. *J. Chromatog.* 7, 268 (1962).
384. Tonnies, G., Kolb, J.J., Techniques and reagents for paper chromatography. *Anal. Chem.* 23, 823 (1951).
385. Macek, K., Hacaperková, J. Kakáč, Systematic analysis of alkaloids by means of paper chromatography. *Pharmazie* 11, 533 (1956). Ref.: *CA* 51, 1538 (1957).
386. Moll, F., Dünnschichtchromatographie von Schierlingsalkaloiden und anderen Piperidinbasen. *Arch. Pharm.* 296, 205 (1963).
387. Hofmann, E., Wunsch, Verwendung von nitro-prussid Reagenz in der papierchromatographie. *Naturwissenschaften* 45, 338 (1958).
388. Grote, I.W., A new color reaction for soluble reaction for soluble organic sulfur compound. *J. Biol. Chem.* 93, 25 (1931) Ref.: *CA* 25, 5876 (1931).
389. Fishbein, L., Cavanaugh, M.A., Detection and paper chromatography of N-substituted hydroxy-, 2-hydroxyethyl-, 2-chloroethyl-, and N,N-bis-(2-hydroxyethyl)-derivatives. *J. Chromatog.* 20, 283 (1965).
390. Metz, H., Dünnschichtchromatographische schnellanalyse bei enzymatischen steroid-umsetzungen. *Naturwissenschaften* 48, 569 (1961).

391. Curzon, G., Giltrow, J., A chromatographic color reagent for a group amino acids. *Nature* 172, 356 (1953).
392. Rosen, A.L., Moravek, R.T., Carlton, J.K., Streak reagents for chromatography. *Anal. Chem.* 24, 1335 (1952).
393. Matthews, J.S., Steroids. CCXXIII. Color reagent for steroids in thin-layer chromatography. *Biochim. et biophys. Acta* 69, 163 (1963).

