

**Zeitschrift:** Verhandlungen der Schweizerischen Naturforschenden Gesellschaft =  
Actes de la Société Helvétique des Sciences Naturelles = Atti della  
Società Elvetica di Scienze Naturali

**Herausgeber:** Schweizerische Naturforschende Gesellschaft

**Band:** 137 (1957)

**Vereinsnachrichten:** Section de pharmacie

**Autor:** [s.n.]

### **Nutzungsbedingungen**

Die ETH-Bibliothek ist die Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften auf E-Periodica. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Zeitschriften und ist nicht verantwortlich für deren Inhalte. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern beziehungsweise den externen Rechteinhabern. Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen sowie auf Social Media-Kanälen oder Webseiten ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. [Mehr erfahren](#)

### **Conditions d'utilisation**

L'ETH Library est le fournisseur des revues numérisées. Elle ne détient aucun droit d'auteur sur les revues et n'est pas responsable de leur contenu. En règle générale, les droits sont détenus par les éditeurs ou les détenteurs de droits externes. La reproduction d'images dans des publications imprimées ou en ligne ainsi que sur des canaux de médias sociaux ou des sites web n'est autorisée qu'avec l'accord préalable des détenteurs des droits. [En savoir plus](#)

### **Terms of use**

The ETH Library is the provider of the digitised journals. It does not own any copyrights to the journals and is not responsible for their content. The rights usually lie with the publishers or the external rights holders. Publishing images in print and online publications, as well as on social media channels or websites, is only permitted with the prior consent of the rights holders. [Find out more](#)

**Download PDF:** 17.04.2026

**ETH-Bibliothek Zürich, E-Periodica, <https://www.e-periodica.ch>**

## 17. Section de pharmacie

Séance de la Société suisse de pharmacie

Dimanche le 22 septembre 1957

*Président:* PD Dr CH. BÉGUIN (Le Locle)

### 1. HANS HESS (Basel). – *Vergleichende Untersuchung keimtötender Mittel für die pharmazeutische Praxis.*

Es wurde eine Reihe von keimtötenden Mitteln im Hinblick auf ihre Verwendung in der pharmazeutischen Praxis bakteriologisch untersucht.

An sterilisierende (bakterizide) oder auch nur konservierende (bakteriostatische) Zusätze zu Injektionslösungen und Augentropfen müssen Anforderungen gestellt werden, die viele der wirksamsten Desinfektionsmittel zum vornherein ausschließen. Solche Anforderungen sind:

- a) weitgehende Verträglichkeit mit Arzneistoffen;
- b) geringe Toxizität, keine oder nur geringe physiologische und pharmakologische Wirkungen;
- c) chemische Stabilität, auch bei höheren Temperaturen;
- d) bei Mitteln für Augentropfen: keine Reizwirkung auf das Auge.

Unter Berücksichtigung dieser Voraussetzungen wählten wir nur Mittel aus folgenden Stoffgruppen:

Phenole, Phenoläther, Ester der p-Oxybenzoesäure, aromatische Alkohole, organische Hg-Verbindungen und quaternäre Ammoniumverbindungen.

Bei sachgemäßer Bereitung sollten Injektionslösungen und Augentropfen steril sein. Bei nachträglicher Kontamination wird wohl nie die hohe Keimdichte erreicht, wie sie für die bakteriologische Prüfung von Desinfektionsmitteln gewöhnlich angewandt wird. Wir führten deshalb unsere Versuche mit einer relativ niederen Keimdichte von zirka 300 000 Zellen pro ml durch. Um die Schutzwirkung gleichzeitig vorhandener Proteine auszuschalten, verwendeten wir gewaschene Bakterien.

Das Arbeiten mit niederer Keimdichte setzt eine empfindliche Prüfmethode voraus. Wird aus der zu prüfenden Suspension mit der Öse abgeimpft, dann wird nur ein Bruchteil der ursprünglich vorhandenen Zellen zur Nachkultur übertragen. Bei der Verwendung von Pipetten zur Überimpfung ist es sehr schwer, die bakteriostatische Wirkung des mitgeschleppten Desinfektionsmittels auszuschalten. Dies ist meist nur

durch starke Verdünnung möglich, indem größere Mengen des Subkulturmediums angewandt werden. Oder aber, es muß der Subkultur ein «Entgiftungsmittel» zugesetzt werden, das antagonistisch zum Desinfektionsmittel wirkt. Diese beiden Möglichkeiten können mit der sogenannten Membranfiltermethode, die zuerst für die bakteriologische Wasseruntersuchung verwendet wurde, umgangen werden. Dabei werden beliebige Mengen Testmischung durch bakteriendichte Filter aus Nitrozellulose filtriert. Nach Freiwaschen der Desinfektionsmittelreste von den Filtern werden diese – Bakterien nach oben – auf einen Nährboden gelegt und bebrütet. Die überlebenden Zellen wachsen auf der Filteroberfläche zu sichtbaren Kolonien aus, wobei sie mit Nährstoffen durch das Filter hindurch versorgt werden. Durch Auflegen auf einen Nährboden, der K-tellurit enthält, färben sich die Kolonien schwarz und können nach dem Eintrocknen bequem ausgezählt werden.

Zwar bedingt das Arbeiten mit Membranfiltern einen größeren Materialaufwand, doch bietet die Methode einige entscheidende Vorteile: schneller Abbruch des Absterbevorganges, Filtration beliebiger Mengen Testmischung, Entfernung bakteriostatischer Konzentrationen durch Auswaschen der Desinfektionsmittelreste und vor allem: quantitative Resultate. Die früher angewandten quantitativen Methoden ergaben unzuverlässige Resultate, da es oft nicht möglich war, die bakteriostatisch wirkenden Reste der Desinfektionsmittel bei der Nachkultur völlig auszuschalten. Bei den gebräuchlichen qualitativen Methoden mußte mühsam der starken Streuungen unterworfenen Endpunkt des Abtötungsvorganges gesucht werden. Mit der Membranfilter-Methode hingegen wird ein anschauliches und gut reproduzierbares Bild der Überlebendenzahl im gewählten Zeitpunkt erhalten. Bei den geprüften Desinfektionsmitteln konnten allein durch Waschen mit Wasser die letzten Reste aus den Filtern entfernt werden, mit Ausnahme der Hg-Verbindungen. Hier mußte dem Subkulturmedium zur Ausschaltung der schon an die Bakterienzellen adsorbierten Hg-Salze eine Thiolverbindung (Na-thioglykolat) zugesetzt werden.

Für unsere Reihenversuche wählten wir die aus Metall bestehende und darum schnell abflammbare Filtrierapparatur «Coli 5»<sup>1</sup> mit den entsprechenden Filtern von 12,5 cm<sup>2</sup> filtrierender Fläche. Mit dieser Vorrichtung haben wir bis jetzt mehr als ein Dutzend keimtötender Mittel an drei Bakterienarten (*Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* und *Staphylococcus aureus*) geprüft, und zwar in isotonischen Phosphatpuffern bei den pH-Werten 4, 5,5, 7 und 8,5. In diesem Bereich bewirkte das pH allein innert 24 Stunden keine nennenswerte Abnahme der lebenden Zellen, mit Ausnahme nur von *Staph. aureus*, der bei pH 4 eine starke Einbuße innerhalb 24 Stunden erlitt.

Von einem brauchbaren Desinfektionsmittel zur Selbststerilisation pharmazeutischer Lösungen sollte erwartet werden, daß es bei Zimmer-

---

<sup>1</sup> Membranfiltergesellschaft Göttingen.

temperatur die vegetativen Keime in 30 Minuten bis spätestens 2 Stunden abzutöten vermag. Dies gilt natürlich nicht für sehr hohe Keimdichten und für die Bakteriensporen. Das Sterilisationsverfahren der Brit. Pharmacopoeia: «Heating with a Bactericide» soll die Dampfresistenz von Sporen von mehreren Stunden auf weniger als 30 Minuten erniedrigen, wenn gleichzeitig Phenyl-Hg-nitrat 1:50 000 oder 0,2% p-Chlorm-kresol zugegen sind. Wir haben Versuche vorgesehen, mit den gleichen Mitteln, die bei der Abtötung der vegetativen Formen bei Zimmertemperatur erfolgreich waren, eine Abtötung der Sporen bei 100° C zu erreichen. Dabei sollen die gleichen Pufferlösungen in Anwendung kommen.

Die Wirkung fast aller von uns untersuchten Mittel war stark vom  $pH$  abhängig. Die Wirkung der wenig dissoziierenden Phenole ( $p^{Ka}$  10 oder  $> 10$ ) und der aromatischen Alkohole auf die Gramnegativen Testkeime war am besten im alkalischen Bereich ( $pH$  8,5). Am schlechtesten war sie im schwach sauren ( $pH$  5,5), also eine Beobachtung, die im Gegensatz zu den bisherigen Auffassungen steht. Beim Grampositiven *Staph. aureus* hingegen liegt das Wirkungsminimum im alkalischen Bereich ( $pH$  8,5—7), mit sinkendem  $pH$  nimmt die Wirkung stark zu. — Bei den Hg-Verbindungen treffen wir andere Verhältnisse: Merfen (wirksames Kation = Phenyl-Hg<sup>+</sup>) hat sein Wirkungsminimum im sauren Bereich, Merthiolate (wirksames Anion = Aethyl-mercuri-thiosalicylat<sup>-</sup>) im alkalischen ( $pH$  7—8,5). Dies gilt sowohl für die beiden geprüften Gramnegativen Arten als auch für den Grampositiven *Staph. aureus*. Es ist bekannt, daß die Hg-Verbindungen die HS-Gruppen der Oxydo-Reduktionsfermente in der Bakterienzelle blockieren. Darum spielen hier die gegenseitigen Ladungen (Fermente mit Thiolgruppen einerseits — Hg-Verbindungen andererseits) die entscheidende Rolle. Die phenolischen Mittel und die aromatischen Alkohole wirken sehr wahrscheinlich unspezifischer auf die Eiweißkörper des Zytoplasmas. Die charakteristischen Unterschiede zwischen Grampositiven und Gramnegativen Testkeimen lassen den Schluß zu, daß an der Wirkung dieser Mittel der isoelektrische Punkt der Bakterienzelle maßgebend sein dürfte. — Die quaternären Ammoniumverbindungen wirken auf alle geprüften Arten im alkalischen Bereich stärker. Sie töten die überwiegende Zahl der Zellen innert sehr kurzer Zeit ab, die darauf einsetzende Verlangsamung des Absterbevorganges bewirkt, daß sich die letzten überlebenden noch längere Zeit behaupten. Es kann an *E. coli* gezeigt werden, daß der zuerst sehr steile und sich dann verflachende Verlauf der Absterbekurve nicht durch eine Agglutination der Testkeime hervorgerufen wird.

Der in letzter Zeit immer mehr zur Prüfung von keimtötenden Mitteln in Augentropfen verwendete *Pseudomonas aeruginosa* (= *pyocyanea*) wurde durch alle geprüften Mittel schneller abgetötet als *E. coli*.

Es läßt sich also mit den beiden gebräuchlichen Testkeimen *E. coli* und *Staph. aureus* allein auf Grund der  $pH$ -Optima und -Minima erkennen, daß der Wirkungsmechanismus der drei Desinfektionsmittelgruppen: Phenole + aromatische Alkohole, Hg-Verbindungen und qua-

ternäre Ammoniumverbindungen, auf die Bakterienzelle gänzlich verschieden sein muß.

Die ausführliche Arbeit erscheint in den «Pharm. Acta Helv.».

**2. F. LÜDY-TENGER (Burgdorf) und L. ROSENTHALER (Bern). – Fällungen von Penicillin mit Basen.**

Da bisher nur wenige und nicht besonders charakteristische Identitätsreaktionen auf Penicillin bekannt sind, suchten wir nach mikrochemischen Identifizierungsmöglichkeiten. Dabei lag der Gedanke nahe, kristallisierte Penicillinfällungen zu suchen, und zwar unter den Penicillinfällungen mit basischen Stoffen, die bisher medizinisch nur als «Depot-Penicilline» interessiert hatten. Darüber, daß es nicht leicht ist, mit Penicillin kristallisierende Verbindungen zu erhalten, berichtet schon K. Bauer et alii<sup>1</sup>.

Wir untersuchten zunächst das Verhalten von 37 der bekanntesten Pflanzenbasen sowie von einigen synthetischen Basen, die wir in einer früheren Arbeit benutzt hatten<sup>2</sup>. Hier zeigte sich, daß in ganz seltenen Fällen Fällungen auftraten, die überdies alle amorph waren. Wichtig ist, daß die Lösung der basischen Stoffe ein  $pH = 7$  aufweisen, was durch Pufferung mit Natr. acetic. crist. erreichbar ist, denn sonst täuscht, in saurem Milieu, die Ausscheidung von Penicillin eine Fällung mit einem der basischen Stoffe vor. Da wir von all den erbetenen Basenmustern bisher nur einen Teil erhalten haben, muß die Arbeit fortgeführt werden. Immerhin sind unter den bisher erhaltenen Resultaten einige mikrochemisch verwendbare Fällungen zu verzeichnen. Wir stellen hier nur die kristallinen Fällungen zusammen. Es bedeutet «ger. L.» dabei: gerade Löslichkeit im polarisierten Licht.

<i>Basischer Stoff in ca. 1%iger Lösung pH = 7</i>	<i>Art der Fällung</i>	<i>Schmelzpunkt der Penicillin- Verbindung</i>	<i>Grenz- konzentration</i>
Amphaetaminum sul- furicum	Sphärökristalle, Nadelbüschel, ger. L.	105°–108°	unter 1:100
Benzyl- -phenyl- aethylamin. HCl «Glaxo»	Blättchen und Rosetten, ger. L.	141°–142° (Zersetzung)	1:1000
Chlor-Procaïn. HCl «VEB Leuna-Werk»	Nadelbüschel	104°–108°	1:200
N,N'-Dibenzylaethyl- len-diamin. Dihydro- chlorid «VEB Jena- pharm»	Nadelbüschel ger. L.	115°–117°	1:10 000
Procainum hydrochloricum Ph. H. V	Drusen und ziegel- förmige Prismen, ger. L.	111°–117°	1:1000

Die Schmelzpunkte wurden auf dem «TB-Block» bestimmt<sup>3</sup>. Aus den Grenzkonzentrationen ist ersichtlich, daß vor allem das N,N'-Dibenzyl-

<sup>1</sup> Medizin und Chemie, Bd. V (1956), Verlag Chemie GmbH, Weinheim.

<sup>2</sup> Pharm. Acta Helvetiae, 32, 35 (1957).

<sup>3</sup> Pharm. Acta Helvetiae, 22, 460–488 (1947).

aethylendiamin-Dihydrochlorid «VEB Jenapharm» zu mikrochemischen Identifizierungen von Penicillinen verwendbar ist, aber auch Benzylphenylaethylamin HCl «Glaxo» und Procainum hydrochloricum Ph.H.V sind dazu geeignet. Nachstehenden Firmen verdanken wir die uns zugesandten Versuchssubstanzen höflichst:

Ciba AG, Basel; VEB Fahlberg List., Magdeburg; Glaxo Laboratories Ltd., Greenford, Middlesex GB; Geigy AG, Basel; VEB «Jenapharm», Jena; E. Merck, Darmstadt; VEB Leuna-Werk «Walter Ulbricht», Jena; «Roche», Fa. Hoffmann-La Roche AG, Basel.

**3. F. HIPPENMEIER und W. BURKHARD (Zürich).** — *Pharmakologische Bestimmung von d-Tubocurarin.*

**4. L. FAUCONNET et D. KUTTER (Lausanne).** — *Hétérosides cardénolides formylés chez Digitalis lanata Ehrh.*

Par chromatographie sur papier au moyen du système solvant «DMH» (dichlorométhane + méthanol + eau 11:4:5), nous<sup>1</sup> avons décelé dans les teintures fraîches de digitale laineuse trois substances inconnues que nous désignons par X<sub>3</sub>Bc, X<sub>4</sub>Bc et X<sub>5</sub>Bc. Comme la gitoxigénine et ses hétérosides, ces trois substances acquièrent une fluorescence bleue intense après révélation par une solution à 25% d'acide trichloracétique dans l'éthanol. Nous avons été frappés par le fait que ces trois substances manquent sur les chromatogrammes de teintures additionnées d'acétate neutre de Pb. Nous avons entrepris l'étude de ces substances en utilisant uniquement la chromatographie sur papier. Nous les préparons par élution de chromatogrammes non révélés et nous analysons par chromatographie les substances obtenues et leurs produits de dégradation. Nous mettons à profit la réaction de ces substances avec l'acétate de Pb.

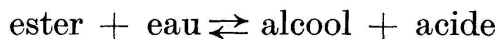
Par chromatographie dans les systèmes solvants DMH et pentanol-eau selon *Tschesche*<sup>2</sup>, nous constatons que la substance X<sub>5</sub>Bc se décompose en lanatoside B en présence d'acétate de Pb. Le bicarbonate de sodium la transforme en désacétyl-lanatoside B. Nous supposons que la transformation de X<sub>5</sub>Bc en lanatoside B correspond à l'hydrolyse d'une fonction ester, réaction qui libère un groupe OH et qui explique l'augmentation du caractère hydrophile. Une hydrolyse acide modérée nous a permis de localiser cette fonction ester sensible à l'acétate de Pb: par chromatographie au moyen du système «BMH» (benzène + méthanol + eau 2:2:1) nous constatons que ce traitement transforme X<sub>5</sub>Bc en gitoxigénine et en un produit plus lipophile, qui se transforme en gitoxigénine en présence d'acétate de Pb. Le carbone 16 peut seul porter la fonction ester en question. En position 14, le groupe OH est tertiaire (on sait qu'il n'est pas acylable), en position 3 il porte la chaîne des oses. Outre la fonction ester acétique propre au lanatoside B, la substance X<sub>5</sub>Bc possède donc encore une fonction ester de nature différente.

<sup>1</sup> L. Fauconnet et K. Kreis, Pharm. Acta Helv. 32, 253 (1957).

<sup>2</sup> R. Tschesche, G. Grimmer et F. Seehofer, Ber. 86, 1235 (1953).

Comme la gitaloxine (16-formyl-gitoxine) réagit de façon analogue avec l'acétate de Pb, nous admettons que X<sub>5</sub>Bc est un ester formique en 16 du lanatoside B. La littérature ne mentionne aucun hétéroside cardénolide naturel portant deux groupes ester différents.

Nous supposons que l'action de l'acétate de Pb est due au déplacement de l'équilibre



vers la droite par soustraction de l'acide formique sous la forme de formiate de Pb peu soluble.

Nous avons dégradé X<sub>5</sub>Bc par hydrolyse enzymatique selon Wegner<sup>1</sup> en 16-formyl-acétyl-gitoxine, substance nouvelle qu'aucun auteur n'a encore signalée. L'acétate de Pb décompose cette substance en acétyl-gitoxine.

La substance X<sub>4</sub>Bc en présence d'acétate de Pb se transforme en digitalinum verum. Par analogie avec nos résultats précédents, nous admettons qu'il s'agit d'un ester formique du digitalinum verum. Par hydrolyse acide modérée, nous avons pu localiser la fonction ester formique en position 16. Ce 16-formyl-digitalinum verum est identique à la glucovérodoxine que Haack, Kaiser et coll.<sup>2</sup> décèlent dans les feuilles et les graines de la digitale pourprée. Il se trouve en quantité assez forte dans les graines de la digitale laineuse. Ce résultat, que nous avons déjà signalé il y a une année<sup>3</sup>, a été obtenu indépendamment des auteurs allemands.

La substance X<sub>3</sub>Bc se décompose sous l'action de l'acétate de Pb en une substance plus hydrophile X<sub>1</sub>B. Sur les chromatogrammes DMH, X<sub>1</sub>B se superpose au désacétyl-lanatoside B. Ce n'est que sur les chromatogrammes pentanol-eau, que nous constatons la différence entre ces deux substances. Par hydrolyse acide modérée nous localisons la fonction ester formique en 16 et nous constatons qu'il y a libération de digitoxose et de digilanidobiose, comme lors de l'hydrolyse des lanatosides et des désacétyl-lanatosides. Après un traitement acide énergique de X<sub>3</sub>Bc et de ses produits d'hydrolyse, nous constatons l'apparition d'un produit V<sub>1</sub>, qui ne se forme jamais à partir de la gitoxigénine et de ses hétérosides. Nous pensons que X<sub>3</sub>Bc ne renferme pas la gitoxigénine, mais un épimère 16 α plus stable et plus hydrophyle. V<sub>1</sub> serait le 8-14-monoanhydro-dérivé de cette génine. X<sub>3</sub>Bc serait le dérivé 16-formylé de l'épimère 16 α du désacétyl-lanatoside B.

Une substance de même Rf en DMH que X<sub>3</sub>Bc, mais isolée à partir de la digitale pourprée, ne présente pas cette particularité. En présence d'acétate de Pb elle se décompose en désacétyl-lanatoside B et non en X<sub>1</sub>B. Il doit s'agir de la gluco-gitaloxine de Wichtl<sup>4</sup> et de Haack et coll.<sup>2</sup>, distincte de notre substance X<sub>3</sub>Bc, dont elle est l'épimère 16 β.

*Laboratoire de Pharmacognosie. Université de Lausanne.*

<sup>1</sup> E. Wegner, *Arzneimittelforsch.* 3, 482 (1953).

<sup>2</sup> E. Haack, F. Kaiser, M. Gube et H. Spingler, *Naturwiss.* 43, 301 (1956).

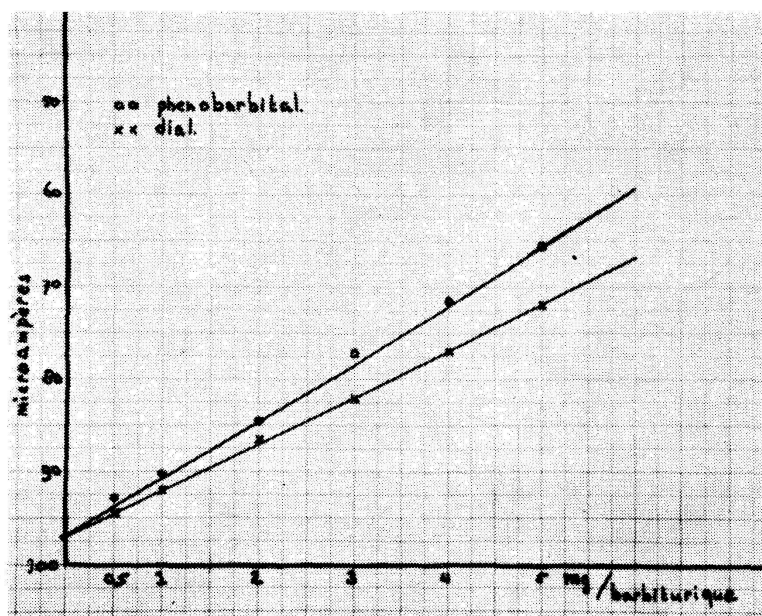
<sup>3</sup> L. Fauconnet et D. Kutter, *Actes S.H.S.N* 136, 212 (1956); *JSP* 94, 906 (1956).

<sup>4</sup> M. Wichtl, *Naturwiss.* 43, 158 (1956).

5. B. GLASSON (Genève). — *Intérêt et limites d'une nouvelle méthode de dosage des barbituriques.*

L'École de Pharmacie du Danemark étudie depuis plus de 20 ans le dosage des barbituriques. Un des derniers travaux, signé *Helge Nuppenau*<sup>1</sup>, décrit en danois une méthode colorimétrique qui nous a paru aisément applicable. C'est celle que nous aimerions sommairement décrire et que nous avons utilisée au cours d'un travail (à paraître) sur les anti-épileptiques. Nous relevons ici quelques résultats obtenus par son application aux milieux biologiques afin d'en estimer l'exactitude et les limites.

Le principe de cette méthode est la formation d'une solution colorée provoquée par le barbiturique en présence d'un complexe d'amine de cobalt (provenant d'acétate de cobalt en milieu d'isopropylamine). Nous ne répétons pas ici les préliminaires de la méthode: préparation spécialement rigoureuse des réactifs, étalonnage de la coloration par rapport au temps, et qui sont détaillés dans la publication originale. L'intensité est mesurée par son auteur au spectrophotomètre de Beckmann. Pour rendre ce dosage plus facilement réalisable, nous avons essayé d'utiliser le Bio-photocolorimètre de Hellige-Diller avec le filtre 560. La solution «à blanc» est composée de 5 ml du réactif à l'acétate de cobalt additionné jusqu'à 25 ml de chloroforme. La solution standard est calculée de telle manière que 2 ml contiennent 1 mg de phénobarbital (barbiturique choisi) dissous dans le chloroforme anhydre.



Le graphique 1 présente la courbe standard obtenue pour le phénobarbital (Ph). Il s'agit naturellement d'établir des courbes-tests avec

<sup>1</sup> Dansk. Tidsskr. Farm. 28, 194 (1954).

chaque barbiturique que l'on désire étudier. Celle du Dial, par exemple se différencie de celle du Ph.

Pour les essais biologiques, nous avons utilisé de jeunes rats adultes (d'un poids de 50 à 150 g) à qui on a injecté une quantité définie de Ph. Le rat est tué après un temps donné: l'organe est prélevé, pesé, séché sur pentoxyde de P. Une quantité aliquote de l'organe est extraite au  $\text{CHCl}_3$ , filtrée, lavée et ramenée à un volume maximum de 15 ml. Tous les résultats sont exprimés en milligrammes de barbiturate par gramme d'organe séché.

Une première expérience a été faite sur un jeune rat (poids 50 g) à qui a été injecté s/cut. 140 mg Ph/kg et tué une heure après. Le foie (585 mg) contenait 1,93 mg de Ph par rapport aux 7 mg injectés. Ce résultat ne peut exprimer qu'une valeur aléatoire et fragmentaire. Un bilan établi sur tous les organes dosés identiquement ne permettrait pas de retrouver la quantité totale injectée. Pour vérifier la possibilité d'application de cette méthode au milieu biologique nous avons procédé de la manière suivante. Le rat est injecté avec une quantité de Ph dix fois supérieure (1,4 g/kg). Les dosages de quelques organes donnent les faibles quantités retrouvées suivantes:

	<i>mg Ph/g organe</i>	<i>% de la quantité inj. (180 mg)</i>
Foie .....	3,05	2,7
Reins .....	5,50	0,7
Poumons.....	4,50	0,4
Rate .....	1,30	0,1

A ces mêmes poudres d'organes, nous ajoutons une quantité déterminée de Ph. A 500 mg de *foie*, par exemple, 0,5 mg de Ph. Si l'on soustrait les 0,5 mg ajoutés, le dosage permet de retrouver 3,10 mg Ph/g (à comparer avec les 3,05 mg du tableau ci-dessus). Nous avons également ajouté 1,5 mg de Ph à 50 mg de *rate* et retrouvé 1,35 mg de Ph: la perte est de l'ordre de 10%. A la poudre d'*estomac* (40 mg), nous avons ajouté 1,2, respectivement 3 mg de Ph et comparé colorimétriquement le complexe cobaltaminique obtenu avec ces quantités échelonnées.

<i>Ph. ajouté</i>	<i>mg Ph</i>	<i>Perte %</i>
Exp. de base	0,4	—
1 mg	1,3	10 %
2 mg	2,25	7 %
3 mg	3,3	3,5%

La perte de 0,1 mg de Ph par expérience se retrouve à chaque dosage. Plus la quantité ajoutée de Ph est élevée, en milieu biologique, moins la perte est sensible, ce qui confirme l'exactitude de la méthode et ses possibilités d'emploi en biologie. Il y a lieu cependant de tenir compte d'une perte sensible (maximum 10%) lorsque les quantités dosées sont inférieures à 1 mg.

**6. K. STEIGER-TRIPPI und D. AGRAWAL (Zürich).** — *Die Razemisierung von l-Noradrenalinhydrochlorid in wäßriger Lösung.*

Optisch aktives l-Noradrenalin wirkt auf den Blutdruck doppelt so stark wie das Razemat.

Es ist daher wichtig, zu wissen, wie rasch die Razemisierung von Noradrenalin fortschreitet und wie sich die Temperatur, die Erwärmungszeit und der pH-Wert auf die optische Drehung von Noradrenalin auswirkt.

Um diese Einflüsse zu überprüfen, wurden ungepufferte 2prozentige l-Noradrenalinhydrochloridlösungen von zirka pH 2, 3, 4 und 5, mit und ohne Zusatz von 0,1% Natriummetabisulfit, während 0, 1, 3, 6 und 10 Stunden auf 60°, 100° und 120° erhitzt.

Die Messung des Drehungswinkels zeigt, daß bei 60° die Razemisierung unabhängig vom pH-Wert und von der Erwärmungszeit durch 0,1%-Natriummetabisulfitzusatz reduziert wird. Bei 100° und 120° ist der Stabilisierungseffekt von Bisulfit nur im stark sauren Gebiet (pH 2) deutlich feststellbar.

Die optische Aktivität von Noradrenalin bleibt in den Temperaturgebieten von 60°, 100° und 120° bei pH 4,2 bis 4,3 am besten erhalten.

Bei 60° wirken sich Unterschiede zwischen pH 2 und 5 bis auf 10-stündiges Erhitzen kaum aus. — Bei 100° dagegen geht die Razemisierung bei pH 5 langsamer vor sich als bei pH 2 und 3. Bei 120° sind nach 6 Stunden alle Lösungen zu 75% bis 100% optisch inaktiv.

*Razemisierung von l-Noradrenalinhydrochlorid*

Dauer der Erwärmung Stunden	pH	% razemisiertes l-Noradrenalinhydrochlorid ohne Na <sub>2</sub> S <sub>2</sub> O <sub>5</sub>			pH	% razemisiertes l-Noradrenalinhydrochlorid mit 0,1% Na <sub>2</sub> S <sub>2</sub> O <sub>5</sub>		
		60° C	100° C	120° C		60° C	100° C	120° C
1	2,2	1,27	32,5	73,7	2,4	NIL	20,0	35,0
3		3,8	56,9	100,0		1,27	36,0	90,0
6		6,35	87,5	100,0		3,8	72,5	100,0
10		12,7	97,5	100,0		6,3	92,5	100,0
1	3,1	1,27	3,75	33,75	3,4	NIL	NIL	40,0
3		3,8	18,75	58,75		1,27	16,25	75,0
6		6,35	40,0	90,0		3,8	36,25	93,1
10		11,4	70,0	100,0		6,35	66,25	97,5
1	4,3	1,27	6,25	31,2	4,2	NIL	6,25	19,0
3		3,8	18,5	62,5		1,27	17,5	53,7
6		6,35	22,5	80,0		3,8	23,7	75,0
10		12,7	32,5	90,0		5,1	33,75	85,0
1	5,5	1,27	10,0	35,0	5,1	NIL	8,8	28,7
3		3,8	17,5	65,0		1,27	19,4	60,0
6		6,35	35,0	100,0		3,8	35,0	90,0
10		11,4	40,0	100,0		6,35	37,5	100,0

Die Razemisierung von Noradrenalin folgt nicht den Gesetzen der Reaktionen 1. Ordnung. Es ist daher nicht möglich, die Lagerfrist von Noradrenalinlösungen bei 20° unter Anwendung der bekannten Formel

$$c = \frac{2,303}{t} \cdot \log \left( \frac{a}{a-x} \right)$$

$c$  = Reaktionsgeschwindigkeitskonstante  
 $t$  = Zeit  
 $a$  = Anfangskonzentration  
 $a-x$  = Endkonzentration

aus den bei 100° und 120° gewonnenen Resultaten zu berechnen. Lagerversuche für Noradrenalin müssen bei Temperaturen unter 60° durchgeführt werden.

7. Mlle M. BÉGUIN et A. MIRIMANOFF (Genève). — *Dosage de barbituriques dans des comprimés.*

(Travail effectué pour la Commission fédérale de la Pharmacopée dans le Laboratoire de pharmacie galénique de l'Université de Genève.)

Le présent travail est consacré à l'analyse de trois barbituriques introduits à l'état de substances pures dans le 2<sup>e</sup> supplément. Il s'agit d'une part du pentobarbital sodique, d'autre part du méthylphénobarbital et de l'hexobarbital.

*Pentobarbital sodique.* Comme pour tous les comprimés, le problème est d'appliquer à cette forme galénique la méthode de dosage prescrite pour la substance pure. Cette méthode consiste en l'extraction au chloroforme d'une solution aqueuse après adjonction d'un excès d'acide chlorhydrique, l'évaporation du solvant, le séchage et la pesée du résidu. *L'étude de l'excipient* montre que des erreurs par excès sont dues à l'acide stéarique (jusqu'à +20%), au stéarate de Mg (jusqu'à +10%), au stéarate de Na (jusqu'à +14%), à l'acide benzoïque (jusqu'à +19%), et au benzoate de Na (jusqu'à +30%). Les amidons inscrits à la Ph.H.V favorisent la formation d'émulsions en particulier en présence d'acide stéarique. Notons que l'amidon de pomme de terre (Pharm. Danica) est sans influence.

#### *Élimination des excipients gênants*

1. *Corps solubles dans l'eau et les solutions aqueuses alcalines.* C'est le cas de l'acide benzoïque et du benzoate de Na. Ni la précipitation dans la solution-mère sous forme de sels insolubles tels que ceux d'Ag, Fe<sup>+3</sup>, Pb, ni la sublimation effectuée sur le résidu d'extraction, ni la séparation par différence de solubilité dans un même solvant, ne permettent de les éliminer de façon convenable.

2. *Pour les substances insolubles*, nous avons utilisé la filtration ou la centrifugation.

a) *Solutions aqueuses de pentobarbital sodique*. Les stéarates de Mg et de Na à la température ordinaire sont facilement séparés par filtration. Il en va de même pour les amidons, qui, malheureusement, adsorbent jusqu'à 4% de principe actif. Ce phénomène disparaît si l'on remplace la filtration par la centrifugation et si l'on fait plusieurs extractions successives.

L'acide stéarique, en présence de pentobarbital sodique, tend à former des gels, souvent impossibles à filtrer, d'où rétention de barbiturique. En présence d'amidons, on observe un gonflement beaucoup plus modéré; toutefois les erreurs sont encore de l'ordre de grandeur de — 10%. Pour pallier ce désavantage, nous avons cherché un solvant plus approprié que l'eau.

b) *Solutions aqueuses alcalines*. Nous avons remarqué que l'addition de soude caustique aux solutions déjà alcalines de pentobarbital sodique empêche l'acide stéarique de former des gelées. Mais alors, les amidons se transforment rapidement en empois inutilisables.

c) Si nous préparons des solutions ammoniacales (0,5 n à 5 n), il n'y a plus aucun gonflement. Dans le cas de l'ammoniaque 0,5 n, l'acide stéarique ne fausse aucunement les résultats.

*La méthode de dosage* que nous avons mise au point sur la base des observations ci-dessus comprend donc:

- la pesée de la prise de barbiturique dans un tube à centrifuger,
- la trituration de cette prise en présence d'ammoniaque 0,5 n,
- la centrifugation et la décantation du liquide surnageant,
- la remise en suspension du culot,
- la répétition de la centrifugation, etc.

Les extraits sont ensuite réunis et amenés à un volume exactement mesuré dans un ballon jaugé. Le dosage est effectué sur une partie aliquote. Nous avons prouvé que quatre extractions sont nécessaires. En résumé, la méthode que nous avons étudiée donne des résultats satisfaisants et bien reproductibles. Le seul cas où elle soit inutilisable est le cas des excipients contenant de l'acide benzoïque ou du benzoate de Na. Les résidus d'extraction ont un Pt F. correct (128—130°).

*Applications aux comprimés*. Nous avons examiné quatre séries de comprimés à 0,10 g, de marques différentes. Dans trois cas, les résultats se trouvent aux environs de 90%, ce qui est à la limite des normes admises par USP XV (p.440) et par BP (Addendum p.61). La marge d'erreur est plus élevée que dans le cas des mélanges de substances étudié auparavant, ce qui est dû sans doute à une homogénéité moins grande. Malgré cela, nous considérons notre méthode comme satisfaisante.

*Pour l'hexobarbital et le méthylphénobarbital*, le 2<sup>e</sup> supplément de la Ph. H. V ne prévoit aucun dosage. Mais la méthode décrite pour le pentobarbital sodique est applicable aux solutions alcalines de ces deux

autres barbituriques. Rappelons qu'un dosage nécessite 500 mg de substance pour 20 à 25 ml de solution. A une telle concentration, ni l'hexobarbital, ni le méthylphénobarbital ne sont solubles dans l'ammoniaque 0,5 n. Pour l'hexobarbital, il faut utiliser de l'ammoniaque 2 n au moins, pour le méthylphénobarbital, de l'ammoniaque 5 n au moins. Dans le premier cas, ni l'acide stéarique ni les stéarates n'interfèrent dans le dosage. Dans le second cas par contre, ces excipients commencent à passer en solution et provoquent des erreurs par excès (1—2%). On ne peut pas les éliminer par précipitation sous forme de sels insolubles (sels de Ba ou Pb), car les barbiturates correspondants précipitent aussi. Le moyen le plus simple et le plus rapide consiste à faire le dosage, non pas sur 500 mg, mais sur 300 mg qui sont solubles dans l'ammoniaque 2 n. Nous retrouvons ainsi les conditions fixées pour l'hexobarbital. Le poids plus faible de la prise ne diminue pas la précision des résultats de façon importante.

**8. J. BÜCHI und H. SCHUMACHER (Zürich).** — *Die Überprüfung der Alkaloidbestimmungen der Ph. Helv. V mittels Papierchromatographie.*

Die von H. Schumacher am Pharmazeutischen Institut der ETH Zürich ausgearbeiteten Verfahren zur Auftrennung der Alkaloide und die dabei erreichte große Empfindlichkeit ihres Nachweises gestatten eine Überprüfung der quantitativen Gehaltsbestimmung der Alkaloidrogen. Die papierchromatographischen Methoden lassen sich verwenden zur Überprüfung der Alkaloidextraktion in qualitativer und quantitativer Hinsicht. Ferner erlauben sie, zu untersuchen, ob bei getrennten Alkaloidbestimmungen nach Ph. Helv. V und nach Literaturvorschlägen eine quantitative Auftrennung der Alkaloide möglich ist und welches Schicksal die Alkaloide im Verlauf des Bestimmungsverfahrens erleiden.

An den Beispielen Radix Ipecacuanhae, Semen Strychni wurde gezeigt, daß eine quantitative Extraktion und vollständige Auftrennung der beiden Hauptalkaloide Emetin-Zephalein, resp. Strychnin-Brucin nach den Verfahren der Ph. Helv. V möglich ist.

Weniger günstig liegen aber die Verhältnisse bei der Morphinbestimmung im Opium. Weder die Ph. Helv. V-, noch die Ph. Norv. V- noch die Ph. Svec. XI-Methode gestatten, das Morphin quantitativ zu extrahieren und abzutrennen. Die zur titrimetrischen resp. gravimetrischen Bestimmung gelangenden Morphinrückstände bestehen nicht aus reinem Morphin, sondern enthalten noch zwischen 5—10% Nebenalkaloide.

Weiter mußte bei der Alkaloidbestimmung von Radix Ipecacuanhae, Semen Strychni und beim Secaleextrakt Stabilergin (Seebach) die Feststellung gemacht werden, daß die Alkaloide im Verlaufe der Gehaltsbestimmung infolge Einflusses der organischen Lösungsmittel (Äther, Chloroform, Methylenchlorid usw.) erhebliche Zersetzungen erleiden.

Die mit Hilfe von papierchromatographischen Verfahren festgestellten Mängel der Bestimmung von Alkaloiddrogen müssen Anlaß geben zur erneuten kritischen Bearbeitung dieser Bestimmungsverfahren.

**9. J. BÜCHI und H. SCHUMACHER (Zürich).** – *Versuche zur Alkaloidbestimmung mit Hilfe der Papierchromatographie.*

Am Beispiel von Strychnin und Brucin wurden die Versuchsbedingungen und -anordnungen besprochen, die eine quantitative Auswertung der Papierchromatogramme gestatten.

Zur Bestimmung der Alkaloidkonzentrationen wurden die Flecken ausgemessen und diese nach der Formel von Seiler<sup>1</sup>

$$g_x = (F_x - F_u) \frac{g_o - g_u}{F_o - F_u} + g_u$$

berechnet oder graphisch ermittelt. Zur Kontrolle der Resultate wurden diese densitometrisch überprüft. Die Resultate streuen um  $\pm 4\%$ . Die aus Samen Strychni bestimmten Alkaloidgehalte wurden mit der Pharmakopöe-V- und mit der Methode nach Eder und Ruckstuhl<sup>2</sup> verglichen, wobei die Fehlermöglichkeiten der Methoden besprochen wurden. Die Totalalkaloidgehalte von Samen Strychni sind einander nach allen Methoden ähnlich, während die Einzelalkaloidgehalte um 12% verschieden sind.

**10. Mlle T. RUTSCHMANN, Mlle M. BÉGUIN et A. MIRIMANOFF (Genève).** – *Dosage des tanins dans quelques drogues de la Ph. H. V.*

(Travail effectué pour le Concours Galenica dans le Laboratoire de pharmacie galénique de l'Université de Genève.)

Les drogues à tanins de la Ph. H. V, bien définies dans leur morphologie externe, ne comportent aucun dosage de leurs principes actifs. Le présent travail se propose de contribuer à combler cette lacune en utilisant à ces fins la méthode dite de la poudre de peau, telle qu'elle a été proposée par la Sous-Commission des drogues de la Ph. H. VI présidée par M. le Prof. Dr H. Flück.

Ce dosage, déjà ancien dans son principe, a été modifié et précisé par ce savant, et, tel quel, demandait à être appliqué aux drogues suivantes: Folium Hamamelidis, Cortex Quercus, Fructus Myrtilli, Rhizoma Tormentillae, Radix Ratanhiae et Cortex Cinchonae, drogues qui diffèrent à la fois par leur origine botanique et par leurs tanins.

La méthode, dont les détails seront décrits ailleurs, consiste en principe à faire une extraction aqueuse à chaud des tanins. Sur une part

<sup>1</sup> H. Seiler, E. Sorkin und H. Erlenmeyer, Helv. Chim. Acta 35, I, 120 (1952).

<sup>2</sup> R. Eder und O. Ruckstuhl, Pharm. Acta Helv. 19, 23 (1944).

de la solution filtrée, on détermine le résidu sec (substances organiques solubles) et sur une autre part, que l'on traite par de la poudre de peau (origine: Laboratoire fédéral d'essai des matériaux, St-Gall), on détermine après filtration, également un résidu sec qui correspond aux substances organiques solubles sans les tanins. Par différence, et compte tenu des cendres qui représentent les substances minérales à défalquer, on obtient ainsi gravimétriquement la teneur en tanin adsorbée par la poudre de peau. La fraction soluble de la poudre de peau elle-même est soustraite des résultats. Il va sans dire que cette méthode, quoique généralement considérée comme la plus satisfaisante, ne peut donner que des résultats conventionnels.

Au cours de ce travail, les facteurs suivants ont été particulièrement étudiés:

- a) reproductibilité de la méthode, et singulièrement avec *Acidum tannicum* comme substance de référence;
- b) quantité de drogue utilisée et quantité relative de poudre de peau;
- c) le degré de division de la drogue;
- d) le temps d'agitation;
- e) la filtration et ses difficultés, en présence d'amidon et de substances mucilagineuses; matériel de filtration.

#### *Principaux résultats*

Avec l'acide tannique, nous retrouvons de 96,5 à 97,5% de la substance, compte tenu de l'humidité.

*Folium Hamamelidis.* La méthode proposée convient à condition d'utiliser une quantité de poudre de peau au moins égale à celle de la drogue (2 g et 3 g). Filtration facile, erreur relative: 8 à 9%. Teneur moyenne en tanins: 9,1%.

*Cortex Quercus.* Résultats satisfaisants, en utilisant même quantité (3 g) de drogue et de poudre de peau. Pas de remarques particulières. Erreur relative: 8 à 9%. Teneur moyenne: 9,7%.

*Fructus Myrtilli.* La drogue doit être concassée et tamisée (n° III). Filtration très difficile (pectine, mucilages), d'où nécessité de centrifuger. Teneur moyenne: 11,2%.

*Rhizoma Tormentillae.* L'empois d'amidon rend la filtration impossible, il faut centrifuger. Erreur relative: 7 à 8%. Teneur moyenne: 22,0%.

*Radix Ratanhiae.* Centrifugation nécessaire (3000 t/min pendant 10 min). Erreur relative: 2,5%. Teneur moyenne: 15,7%.

*Cortex Cinchonae.* La faible teneur en tanin obtenue par cette méthode entraîne des erreurs relatives considérables (18 à 20%). Teneur moyenne: 5,5%.

*Conclusions.* Dans leur cadre limité, assigné au présent travail, nos résultats expérimentaux montrent que le dosage des tanins au moyen

de la poudre de peau tel qu'il a été décrit pour la 6<sup>e</sup> édition de la Pharmacopée helvétique, peut être considérée comme une méthode conventionnelle acceptable. Chaque drogue exige des conditions particulières du mode opératoire, en ce qui concerne soit la proportion drogue-poudre de peau, degré de division et procédé de filtration. Le dosage ne présente alors pas de difficulté, mais offre l'inconvénient d'être long (notamment la filtration et la pesée à poids constant des résidus d'évaporation. Le temps d'agitation, lors de l'extraction, peut être fixé à 30 minutes).

Il conviendrait de multiplier les essais sur la base de nos premiers résultats en ayant recours à des drogues de diverses origines, de façon à satisfaire aux exigences de la statistique.

**11.** Mlle M. BÉGUIN, A. MIRIMANOFF et P. BURKARD (Genève). — *Etude de différentes méthodes de dosage de l'acide nicotinique et leur application aux comprimés.*

Travail exécuté pour le Concours Galenica dans le Laboratoire de pharmacie galénique de l'Université de Genève.

Ce problème apparemment simple comporte quatre points essentiels :

### *1. Etude comparative des méthodes de dosage de l'acide nicotinique*

Parmi les méthodes mentionnées par la littérature, nous avons choisi le dosage acidimétrique, le dosage potentiométrique, le dosage de l'azote selon Kjeldahl (tel qu'il est prévu pour la Ph. H. VI), le dosage spectrophotométrique en lumière ultraviolette et le dosage colorimétrique selon Koenig (USP XV).

Nos essais ont montré que les deux dernières méthodes ont sur les trois premières l'avantage d'être plus spécifiques et réalisables sur des quantités extrêmement faibles de substance. Toutefois, les résultats qu'elles donnent comportent des erreurs de  $\pm 3$  à  $\pm 5\%$ . La précision de la méthode de Kjeldahl est nettement plus grande:  $\pm 0,6\%$ . Enfin, les méthodes acidimétrique et potentiométrique sont les plus précises:  $\pm 0,4\%$ . Sauf pour la méthode de Kjeldahl, tous les essais ont été faits en solution alcoolique. En effet, comme l'acide nicotinique se dissout très lentement dans l'eau froide, il faut préparer les solutions à chaud, ce qui entraîne dans le cas des comprimés la formation d'empois d'amidon.

### *2. Recherche des excipients gênants*

Les amidons, les sucres, la gomme arabique et le talc n'influencent pas les résultats, quelle que soit la méthode employée. L'acide stéarique, l'acide benzoïque et le stéarate de Mg sont responsables d'erreurs par excès dans les dosages acidimétrique et potentiométrique. Le benzoate de Na gêne le dosage spectrophotométrique (résultats trop élevés), et le dosage colorimétrique (résultats trop faibles). La seule méthode qu'aucun excipient ne perturbe est la méthode de Kjeldahl.

### 3. *Elimination des excipients gênants*

*Acide benzoïque et benzoate de Na.* Comme dans le cas des barbituriques, nous ne sommes pas parvenus à les éliminer.

*Acide stéarique et stéarates.* Nous avons essayé de les précipiter sous forme de sels de Zn, Ag, Ba, peu solubles en milieu alcoolique. Malheureusement, les nicotines de Zn et d'Ag précipitent en même temps. Par contre, le nicotinate de Ba est soluble. Toutefois, l'acide minéral libéré par la réaction :



empêche tout dosage acidimétrique ou potentiométrique. Nous avons alors cherché à doser l'anion nicotinique resté en solution en le précipitant au moyen d'un excès de nitrate d'Ag, titrable en retour par le thiocyanate d'ammonium. Jusqu'à présent, nous ne sommes pas arrivés à obtenir une précipitation quantitative. Ces essais infructueux nous ont conduits à choisir pour le dosage de l'acide nicotinique sous forme de comprimés, la *méthode de Kjeldahl* telle qu'elle est prévue pour la Ph. H. VI. Cette méthode est en effet la seule dans laquelle l'excipient soit indifférent. Elle est applicable à la poudre de comprimés sans l'extraction préalable dans un appareil de Soxhlet que nécessitent les autres méthodes. Sa précision est satisfaisante:  $\pm 0,6\%$ .

### 4. *Application de la méthode de Kjeldahl aux comprimés*

Nous avons dosé quatre séries de comprimés de l'industrie, avec les résultats suivants: 90%, 92,1%, 92,9% et 95%. Rappelons que les normes de la Pharmacopée danoise sont comprises entre 94 et 105%, celles de la Pharmacopée américaine entre 95 et 115%, et celles de la Pharmacopée anglaise entre 92,5 et 107,5%. Comme dans le cas des barbituriques, nos résultats sont à la limite inférieure de ces exigences.

A titre de contrôle, nous avons effectué les dosages acidimétrique et colorimétrique sur deux de ces quatre séries de comprimés, dont l'excipient ne contenait aucune substance interférente. Les résultats concordent avec ceux de la méthode de Kjeldahl.

*Conclusion.* Le présent travail montre que seule la méthode de Kjeldahl est applicable au dosage de l'acide nicotinique dans les comprimés.

### 12. J. BÜCHI und X. PERLIA (Zürich). — *Die quantitative Bestimmung und Haltbarkeitsprüfung des Percain.*

Die hydrolytische Zersetzung von Percain bzw. seiner Alkoxyhomologen ist  $pH$ -abhängig. In saurer Lösung verläuft sie über 2-Oxychinolin-4-carbonsäure-diäthyläthylendiamid zur 2-Oxychinolin-4-carbonsäure, und in alkalischer Lösung wird Percain zu 2-Butoxychinolin-4-carbonsäure zersetzt. Wir überprüften die chemische Stabilität des Percain und seiner Homologen durch Erhitzen zirka einprozentiger Lösungen bei  $pH$  1,45,  $pH$  4,0,  $pH$  5,1 bis 5,6 (rein wässrige Lösungen der

einzelnen Hydrochloride),  $pH$  7,0 und  $pH$  12,45 auf  $120^\circ$  während 30 Minuten. Der Nachweis der Zersetzungsprodukte erfolgte papierchromatographisch auf Whatman-Papier Nr. 1 absteigend mit Butanol:Wasser:Eisessig (50:50:12) als Lösungsmittelgemisch und Sichtbarmachung der Flecken im UV oder mit Zaffaroni-Reagens. Zur quantitativen Bestimmung der Percaine neben den Zersetzungsprodukten benutzten wir die für Ph. Helv. V, Suppl. III, vorgesehene Ausschüttelungsmethode mit einem Chloroform-Isopropanol-Gemisch. Die direkte gravimetrische Bestimmung nach NF IX ist wegen der relativ guten Wasserlöslichkeit der Methoxy-, Aethoxy- und Propoxybasen nicht allgemein anwendbar. Wie aus den gefundenen Resultaten hervorgeht, ist bei stark saurem  $pH$  die hydrolytische Zersetzung für alle Derivate am größten (52 bis 71%), während sie in schwach saurer, neutraler und alkalischer Lösung am kleinsten und für alle Homologe praktisch gleich ist (0,5 bis 6,7%). Percain und seine Alkoxyhomologe stellen demnach ziemlich stabile Körper dar. Sie können ohne große Verluste im Autoklaven sterilisiert werden, wobei zu beachten ist, daß das  $pH$  nicht oberhalb 6 liegt (Ausfallen der Basen der Butoxy-, Amyloxy- und Hexyloxyverbindung) und nicht unterhalb  $pH$  4 (rasche Zunahme der Hydrolyse).

**13.** H. FLÜCK und G. ANDEREGG (Zürich). – *Über die Beziehungen zwischen Wirkstoffgehalt und Organgröße bei Folium Stramonii und Semen Lini.*

Im pharmazeutischen Drogenhandel wird in vielen Fällen den Qualitäten mit großen Organen der Vorzug gegeben. In der Literatur fanden wir gegenteilige Ansichten. So stellten wir uns die Aufgabe, zu untersuchen, ob die Auffassung des Handels tatsächlich mit dem Wirkstoffgehalt und damit auch mit dem therapeutischen Wert der Droge übereinstimmt oder ob die andern Befunde allgemeine Gültigkeit haben. Wir wählten für unsere Untersuchungen Folium Stramonii und Semen Lini. Bei beiden Drogen fallen große und kleine Organe an, und für die Bestimmung des Wirkstoffgehaltes stehen zuverlässige Analysenmethoden zur Verfügung, die erlauben, mit kleinen Mengen Material Serienbestimmungen durchzuführen.

#### *Folium Stramonii*

Unser Material stammte aus einer Kieskultur aus genetisch einheitlichen Samen. Je vier bis sechs Blätter unterschiedlicher Größe stammten von ein und derselben Pflanze. Die Organgröße wurde mit der Blattfläche und dem Trockengewicht charakterisiert. Dadurch wird der allfälligen verschiedenen Dicke der Blätter wie der unterschiedlichen Nervatur Rechnung getragen. Von jedem Blatt wurde der Alkaloidgehalt bestimmt und in Prozenten angegeben. Es wurden zwei Analysemethoden angewandt: bei einer ersten Serie eine von J. Reichelt modifizierte kolorimetrische Methode nach Vitali-Morin und bei einer zweiten

Serie die titrimetrische Methode nach Hegnauer und Flück. Es konnte festgestellt werden, daß kleine Blätter im allgemeinen prozentual gehaltreicher sind als große Blätter. Die genaue statistische Auswertung steht noch aus.

#### *Semen Lini*

Bei Semen Lini wurde bis jetzt nur Handelsware untersucht. Die Qualitäten des Handels sind in der Größe der einzelnen Samen außerordentlich einheitlich. Von den einzelnen Sorten wurden je der Quellungs-faktor des ganzen und des pulverisierten Samens bestimmt nach der Methode des Supplementes zur Ph. H. V. Parallel dazu bestimmten wir den Ölgehalt durch Extraktion mit Petroläther im Soxhlet. Den Resultaten ist zu entnehmen, daß kleine Samen einen höheren Quellungs-faktor aufweisen, aber weniger Öl enthalten – und zwar absolut und pro-zentual – als große Samen.