

Zeitschrift: Verhandlungen der Schweizerischen Naturforschenden Gesellschaft.
Wissenschaftlicher und administrativer Teil = Actes de la Société
Helvétique des Sciences Naturelles. Partie scientifique et administrative
= Atti della Società Elvetica di Scienze Naturali

Herausgeber: Schweizerische Naturforschende Gesellschaft

Band: 144 (1964)

Vereinsnachrichten: Sektion für Pharmazie

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: 27.01.2026

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

15. Sektion für Pharmazie

Sitzung der Wissenschaftlichen Kommission
des Schweizerischen Apothekervereins
Samstag, den 10. Oktober 1964

Präsident: Prof. Dr. J. BÜCHI (Zürich)
Sekretär: Prof. Dr. X. PERLIA (Zürich)

Gruppe A

1. GARABED M. ENÉZIAN (Rheinfelden) – *Les aérosols en pharmacie.*

Depuis une dizaine d'années le problème des aérosols a pris une grande importance, non seulement sous l'angle de l'hygiène publique dans la lutte contre la pollution de l'air par des suspensions de particules chimiques, bactériologiques et radio-actives, mais aussi par le fait du développement industriel de la fabrication d'une multitude de produits d'usage courant sous forme d'aérosols et de leur introduction sur le marché mondial, qu'il s'agisse de produits techniques, ménagers et insecticides ou de produits cosmétiques, pharmaceutiques et médicinaux.

Cette situation nous oblige à approfondir nos connaissances scientifiques dans bien des domaines et à collaborer avec les spécialistes d'autres disciplines : physiciens, biologistes, médecins et techniciens.

Il nous faut connaître les lois mathématiques et physiques dont dépendent la création, la stabilité et la sédimentation des aérosols ainsi que la grandeur, l'homogénéité et la densité des particules. D'autre part, pour pouvoir étudier les effets pharmacologiques et toxiques des aérosols en général et médicamenteux en particulier, il importe de connaître la physiologie des zones de l'organisme exposées aux aérosols. Ces conditions physiologiques règlent la pénétration, le transfert, les échanges, l'action et l'élimination des principes actifs.

Nous avons donné dans nos précédentes publications¹ un bref aperçu de ces deux aspects du problème. Aujourd'hui, nous limiterons notre exposé aux questions technologiques et analytiques que pose l'introduction de l'aérosol et du pseudo-aérosol en pharmacie sous forme d'emballages sous pression.

Cette nouvelle forme pharmaceutique place le pharmacien, responsable de la fabrication et de la distribution des médicaments, devant des problèmes techniques assez spéciaux. L'appareil ou l'emballage intervenant directement dans les résultats pharmacologiques, il est tenu de les étudier, de choisir les contenants, les valves et annexes appropriés, de réadapter les formules, de faire un choix des principes actifs, des adjuvants qui modifient

¹ G.-M. Enézian: *Subsidia Pharmaceutica* 433 (1964); *Pharm. Acta Helv.* 39, 203 (1964); *JSP* 102, 429 (1964).

les conditions physiques de miscibilité, de pH, de viscosité ainsi que les conditions de perméabilité physiologique, et d'étudier pour chaque formule donnée le comportement du liquide propulseur sous le triple aspect chimique, physique et physiologique. Il doit enfin dégager de toutes ces études des méthodes appropriées de contrôle et d'analyse, car là encore le pharmacien est tenu de mettre au point des tests concernant

- la vérification des différents éléments constitutifs
- les contrôles en cours de fabrication
- le contrôle du médicament terminé.

Ces contrôles se rapportent:

1. aux récipients et à leur sécurité, en partie prévus dans le projet d'ordonnance N° 1, du 8 juillet 1964, du Département fédéral de l'intérieur, en application de l'article 481 de la loi sur les denrées alimentaires, à savoir les contrôles de la pression, du poids, de la corrosion, de la résistance aux chocs, du bon fonctionnement des valves, de l'étanchéité, de l'inflammabilité, de l'altérabilité, de l'humidité, etc.;

2. aux caractéristiques physico-chimiques, non seulement des principes actifs et des solvants et propulseurs, mais aussi de l'aérosol, entre autres le nombre, la grandeur et l'homogénéité des particules, la direction et les caractéristiques du jet, le rapport entre les parties volatiles et non volatiles, la précision du dosage, la détermination des pertes, etc.;

3. aux caractéristiques pharmacodynamiques et cliniques qui donnent des notions précises sur l'activité et les effets secondaires des principes actifs, des solvants et des liquides propulseurs utilisés sous cette nouvelle forme, tels que l'irritation, l'allergie, l'effet de congélation, l'effet de trésorisation, qui entraînent des modifications et des réactions toxiques dans l'organisme, surtout en cas d'abus ou d'utilisation irréfléchie des produits en emballage sous pression.

2. THOMAS JECKLIN, PETER SPEISER (Zürich) – *Perlpolymerisse als Arzneiform.*

Die Möglichkeiten der Herstellung einer neuen Arzneiform durch Perlpolymerisation werden behandelt. Es wird gezeigt, dass durch die Wahl des Matrixkunststoffes, der Perlgrösse, Dosierung und anderer Faktoren die Wirkstofffreigabe aus der neuen Gerüstarzneiform genau gesteuert werden kann. Aufgrund der Ergebnisse eignet sich das neue Verfahren vor allem zur Herstellung von festen Retardarzneiformen.

3. M. BAUMANN, P. SPEISER (Zürich) – *Enzymatischer Abbau von Triglyceriden.*

Der Abbau der meisten bisher untersuchten peroralen Retardarzneiformen wird durch die unterschiedlichen pH-Verhältnisse im Magen-Darm-Kanal bestimmt. Da das pH der Verdauungsorgane jedoch starken

individuellen Schwankungen unterworfen ist, wurden Stoffe untersucht, die enzymatisch angegriffen werden. Dafür kommen vor allem Fette in Frage, die auf Pankreaslipasen ansprechen. Da natürliche Fette in ihrer Zusammensetzung starke Unterschiede zeigen, wurden für die Untersuchungen synthetische Triglyceride und Homologe verwendet.

Bei den untersuchten Fettvollester-Dispersionen von normierter innerer Oberfläche fanden wir mit zunehmender Kettenlänge der Fettsäure eine abnehmende Hydrolysegeschwindigkeit. Weitere Versuche mit synthetischen fettähnlichen Stoffen, wie Vollester der Palmitin- und Laurinsäure, mit Erythrol, Pentaerythrol, Sorbitol und Mannitol sowie Vollester von Malon- und Bernsteinsäure mit Cetylalkohol zeigten jedoch unter Einwirkung von Pankreaslipase innerhalb von acht Stunden keine messbare Hydrolyse. Pankreaslipase spricht demnach vor allem auf im Organismus vorkommende Glyzeride an. Körperfremdes, nichtphysiologisches, aber chemisch mit den Fetten verwandtes Material scheint nicht abgebaut zu werden.

4. B. TADROS, K. LEUPIN (Basel) – *Der Autoxydationsverlauf in Emulsionen.*

Um eine zweckmässige Untersuchung des Autoxydationsverlaufs in Emulsionen durchzuführen, erschien es uns nötig, zuerst die Autoxydationsanfälligkeit der Emulgatoren zu untersuchen. Wir beschränkten unsere Arbeit auf O/W-Emulsionen und wählten willkürlich einige Emulgatoren aus der Tween-Reihe, ferner Brij 35, Saponin, Natriumlaurylsulfat, einige Seifen, wie Natriumoleat, Natriumstearat, Natriumlaurat und Triäthanolammoniumstearat bzw. -oleat. Diese Emulgatoren wurden auf ihre Autoxydationsanfälligkeit, zuerst in wässriger Lösung und nachher in Form des Emulgatorfilms, das heißt in einer Emulsion mit einer möglichst oxydationsstabilen dispersen Phase, untersucht. Hierfür wurde Paraffium perliquidum verwendet.

Zum Beschleunigen der Alterung und zum Verfolgen ihres Verlaufs wurden zwei verschiedenartige Methoden benutzt:

1. Bestrahlung mit UV-Licht und periodische Bestimmung der Peroxidzahl.
2. Begasen mit Sauerstoff bei 50 °C und Bestimmung des Sauerstoffverbrauchs nach der manometrischen Technik im Warburgapparat.

Es wird hier nur auf die Resultate der zweiten Methode hingewiesen.

Die gesättigten Verbindungen, mit Ausnahme der Handelsprodukte Tween 20, Tween 60 und Brij 35, verhielten sich sowohl in Lösungen als auch in Emulsionen stabil gegenüber Sauerstoff. Die autoxydationsanfälligen Emulgatoren Natriumoleat, Triäthanolammoniumoleat, Brij 35, Tween 85, Tween 80, Tween 60 und Tween 20 absorbieren in Emulsionsform mehr Sauerstoff als in wässriger Lösung.

Das Verfolgen des Autoxydationsverlaufs von Methyloleatdispersionen ergab folgendes:

Methyloleat in Pseudoemulsionen, das heisst mit destilliertem Wasser geschüttelt, verbraucht Sauerstoff weniger schnell als Methyloleat allein. Der Wasserzusatz verzögert somit die Sauerstoffaufnahme. Eine ähnliche Beobachtung beschreibt Spetsig¹.

Generell gesehen, begünstigt der Zusatz eines Emulgators, das heisst die Bildung einer echten Emulsion, die Autoxydation. Da die Sauerstoffaufnahme und der Grenzflächenzuwachs annähernd im gleichen Verhältnis stiegen, scheint die Bildung einer grösseren Grenzfläche für die Autoxydationsgeschwindigkeit von ausschlaggebender Bedeutung zu sein.

Der Grad des Einflusses des Emulgators ist individuell verschieden und hängt ausserdem ab von dessen Konzentration. Die alkalischen Seifen Natriumoleat, Natriumstearat und Natriumlaurat fördern die Sauerstoffaufnahme sehr stark.

5. H. RAHM, P. SPEISER (Zürich) – *Dispersitätsmessung an Emulsionen.*

Es wird erörtert, wie man an Hand der Lichtstreuung die Teilchengrösse von nichtabsorbierenden, kugeligen dispersen Systemen bestimmen kann, aufgrund der Abhängigkeit des mittleren Teilchenradius von der Wellenlänge des Lichts, dem Extinktionskoeffizienten und dem relativen Brechungsindex.

6. HERWIG SCHNEIDER, K. MÜNZEL, P. SPEISER (Zürich) – *Beitrag zur Zuckerdragierung mit Pigmentfarbstoffen.*

Pigmentdragiermethoden weisen gegenüber den konventionellen Dragiermethoden den Vorteil hohen Deckvermögens des Färbesirups und eine wesentliche Verkürzung der Dragierzeiten auf. Allerdings haften den bisherigen Pigmentdragiermethoden gewisse Nachteile an, wie Sedimentation der Suspensionssirupe, pH-Verschiebung durch die sauren organischen Lackpigmente, verbunden mit Inversion des Zuckers, sowie Unmöglichkeit der Heissdragierung.

Durch das Studium der einzelnen für die Pigmentdragierung wichtigen physikalisch-chemischen und technischen Faktoren gelang es, den Pigmentdragervorgang zu optimalisieren und alle obigen Nachteile auszuschalten. Das Prinzip der verbesserten Methode beruht auf folgenden Erkenntnissen:

Die Verwendung von gereinigtem Bentonit (bzw. Montmorillonit, einem natürlich vorkommenden Tonmaterial), in Kombination mit geeigneten Hilfsstoffen, verhindert eine Sedimentation der Suspension, stabilisiert das pH und gestattet folglich eine Heissdragierung. Zudem erhalten wir

¹ Spetsig L.O.: *Acta chem. scand.* 8, 1643 (1954).

eine erwünschte Thixotropie, welche unter Einwirkung der Scherkräfte im Dragierkessel eine gute Verteilung des Färbesirups über die rotierenden Dragées gewährleistet.

Die Dragierzeit wird bei der Färbung mit dem neuen thixotropen Dragiersirup auf etwa einen Viertel der üblichen Dragierzeit mit konventionellem Färbesirup verkürzt.

7. F. LÜDY-TENGER (Burgdorf / Bern) – *Über eine Darstellungsmöglichkeit eines nichthygroskopischen Extracti Belladonnae PhH V.*

Die Extrakte der PhH V sind alle mehr oder weniger hygroskopisch. Diese fatale Eigenschaft stört oft schon beim Abwägen. Da Extractum Belladonnae besonders leicht feucht wird, verhältnismässig aber noch häufig Verwendung findet, schien es uns seinerzeit erwünscht, ein trocken bleibendes Präparat zu finden. Nach vielen Versuchen ist uns dies schon 1936 gelungen. Es handelt sich dabei um ein wirkliches Extrakt und nicht um ein braungefärbtes Pan-Präparat.

Als Reinigungsmethode verfielen wir auf die *Dialyse*, und zwar auf die *Elektrodialyse* zur Beschleunigung des Vorganges. Als Vorversuch lösten wir 50 g Extractum Belladonnae PhH V – wie es damals käuflich war – auf mit 50 ml Wasser. Diese Lösung dialysierten wir auf Pergamentpapier. Dabei wurde ein Gleichstrom von sechs hintereinandergeschalteten Taschenlampen-Trockenbatterien durchgeleitet, so dass der positive Pol (ein Kohlestäbchen) in die Extraktlösung tauchte, der negative mit dem Dialysierwasser verbunden war. Nach zweitägiger Dialyse wurde unterbrochen. Die filtrierte Extraktlösung wurde unter verminderter Druck zur Trockne gebracht. Es resultierte ein schönes, lockeres Trockenextrakt, das *nicht mehr hygroskopisch war*. Weniger erfreulich jedoch war ein Extraktverlust von 18,5 g.

Von 2 kg Folium Belladonnae stellten wir nun genau nach Vorschrift der PhH V die 2 kg defäkierte, konzentrierte Extraktbrühe her und verteilten sie auf zwei Pergamente. Anstelle des ursprünglich fliessenden Dialysierwassers wählten wir nunmehr stehendes. Die beiden Dialysereinheiten wurden hintereinandergeschaltet, wiederum beide positiven Pole als Kohlestäbchen in die Extraktbrühe tauchend. Da uns nur ein Netzwechselstrom von 220 V zur Verfügung stand, verwendeten wir einen Gleichrichter, dem ein Schiebewiderstand vorgelegt wurde. Der Dialysiergleichstrom wurde auf zirka 30 V eingestellt. (Gleichrichter sind leicht zu beschaffen, sei es aus überholten Radioanlagen, sei es aus Autobatterie-Aufladestationen. Im Notfall lässt sich auf einfachste Weise ein elektrolytischer Gleichrichter improvisieren mit Blei- und Zinkblechstreifen und einer Lösung 1:15 von Natrium hydrogencarbonicum!)

Die Dialyse liessen wir 5–6 Tage vor sich gehen. Bei späteren Versuchen dialysierten wir auch *ohne Strom*. In diesem Falle war eine Dialyse nötig von 2–3 Wochen, mit Vorteil an einem kühlen Ort.

Um die bei der Dialyse verlorenen Alkaloidanteile zurückzugewinnen, wurde das Dialysierwasser beider Einheiten vereinigt und in Tonschalen auf etwa einen Fünftel eingeengt. Nach dem Erkalten wurde das Dialysierwasserkonzentrat (es muss schwach sauer sein) ausgeäthert, bis der Äther völlig farblos blieb. Wenig Äther, aber häufig wechseln! Das Dialysierwasserkonzentrat wurde nunmehr mit Ammoniak deutlich alkalisch gemacht, hierauf dreimal ausgeäthert. Diese drei Ätherfraktionen wurden vereinigt, entwässert und vom Äther befreit. Im Rückstand fanden sich die Alkaloidanteile. Sie wurden zu der inzwischen auf Eis gelagerten dialysierten Extraktbrühe gegeben. Dann wurde diese Extraktbrühe unter verminderterem Druck zur Trockne verdampft. Es entstand ein sehr lockeres, leichtes, konzentriertes Trockenextrakt von je nach Blattqualität wechselndem Alkaloidgehalt. Dieses ist zur Aufbewahrung auf kleinem Raum sehr geeignet.

Je nach Bedarf wurde aus dem Konzentrat und mit Rohrzucker, nicht etwa mit Milchzucker (blanke Lösungen!), ein Extractum Belladonnae PhH V in Kugelmühlen vermahlen. Vortrocknen des Zuckers ist zweckmäßig. In der Regel rechnete man zu 350,0 Trockenkonzentrat ein Zusatz von 3,8 kg Zucker. Es wurde von Fall zu Fall auf 0,45–0,55 % Alkaloidgehalt eingestellt.

8. RUDOLF DELSPERGER (Bern) – *Die täglichen Routinekontrollen des praktischen Apothekers.*

Aus dem Blickwinkel des Unternehmers ist der praktische Apotheker in einer passiven Rolle, denn es gilt, bereits formulierte Begehren, die keinen grösseren als den technisch nötigen Aufschub erleiden dürfen, fehlerfrei zu erfüllen. Dieses nun allerdings höchst aktive Vermeiden von irgendwelchen Fehlern technischer, beraterischer, rechnerischer oder menschlicher Art ist Grundlage und Rechtfertigung unseres Berufes zugleich. Um dieser täglichen Zielsetzung zu genügen, wendet der Praktiker eine Reihe von Kontrollen an. Wir können grundsätzlich zwei Ausgangslagen unterscheiden:

1. Im Kleinbetrieb werden alle Arbeiten, die ins Gewicht fallen, durch den Apotheker selbst ausgeführt. Die Tätigkeit ist vergleichbar mit jener eines Arztes, eines Zahnarztes oder eines Juristen; jeder ist für sich selbst verantwortlich.
2. Der Apotheker, welcher über Mitarbeiter verfügt, entlastet sich von einer Reihe von Ausführungsarbeiten, übernimmt jedoch gleichzeitig die Verantwortung für den ganzen Betrieb. Im folgenden wird dieser zweite Fall betrachtet.

Da die Möglichkeit der verschiedensten Fehler bejaht werden muss und da diese unbedingt erkannt und abgefangen werden müssen, steigen mit zunehmender Mitarbeiterzahl auch die Kontrollpflichten. Wenn ich dafür aus eigener Erfahrung das Wort Routinekontrollen gewählt habe, so soll

damit ausgedrückt werden, dass es sich um täglich wiederkehrende, hundertfältige und doch sich gleichbleibende Arbeiten handelt. Wir nehmen die fast erdrückenden Abzähl- und Nachleseprüfungen, die Dosierungsvergleiche, die jederzeitigen Anfragen und Auskünfte auf uns. Eine Sichtung der Fehler führt zu den Fehlerquellen (Zählfehler, Dezimalfehler, Verwechslungen). Die lebensgefährlichen Irrtümer sind selten, hängen aber immer am Apotheker oder diplomierten Personal (es muss ja so sein), die administrativen Fehler sind sehr häufig (z. B. Fakturafehler 5–8%) und verschlingen dadurch innerbetrieblich viele Kräfte. Der tägliche Kleinkrieg um die zugunsten des Kunden postulierte Perfektion darf jedoch nicht nur als Last empfunden werden, sondern auch als Erfüllung. Gewinn liegt ebenfalls im besseren Erkennen der Grössenordnungen: wichtig – unwichtig. Die regelmässigen Kontrollen erstrecken sich auch auf Gebiete, die über den Tag hinausgehen: Wie steht es mit der Verantwortlichkeit als Apotheker (Nachwuchs), als Akademiker (Schulen), als Bürger (Wehrbereitschaft), als Mensch (Familie) ?

Gerade das tägliche Herumnögeln an hundert Kleinigkeiten zeigt erst recht die Grösse jener Kräfte, denen wir als Naturforscher nicht nur analytisch zerfasernd, sondern still anschauend und dankbar annehmend, denen wir als tastend Zusammenhänge suchender Mensch begegnen wollen.

9. JAKOB BÜCHI (Zürich) – *Physikalisch-chemische Eigenschaften und chemische Reaktivität der Lokalanästhetica.*

Als Einleitung für die nachfolgenden Referate von *F. Müller, X. Perlia, S. Studach* und *K. Müller* über ihre Untersuchungen bei den Lokalanästhetica wird die Problemstellung und die Planung dieser Arbeiten besprochen.

Da zwischen der chemischen Konstitution und der lokalanästhetischen Wirkung keine Gesetzmässigkeiten bestehen und entsprechende Zusammenhänge höchstens bei chemisch sehr nahe verwandten Stoffen (therapogene Gruppen, homologe Reihen und isostere Verbindungen) vorhanden sind, ist es notwendig, alle jene Stoffeigenschaften kennenzulernen, welche sich hinsichtlich Resorption, Verteilung, Biotransformation, Ausscheidung und Wirkungsmechanismus auswirken. Die Betrachtung dieser Vorgänge bei den Lokalanästhetica lässt erkennen, dass von den *physikalisch-chemischen Eigenschaften* die Wasserlöslichkeit, das Lösungsverhalten hinsichtlich Dissoziation, Ionisationsgrad sowie Assoziation, das Diffusionsvermögen, die Oberflächen- und Grenzflächenaktivität, die Adsorbierbarkeit an Grenzflächen, das Penetrations- und Permeationsvermögen in und durch Membranen, der Verteilungskoeffizient Öl/Wasser, ferner bei den *chemischen Eigenschaften* die Reaktivität gegenüber den Eiweissstoffen der Gewebsflüssigkeiten und Zelloberflächen, die Stabilität hinsichtlich Biotransformation sowie die Reaktionsfähigkeit gegenüber

den spezifischen Reaktionsstellen (Rezeptoren) der Nervmembran von Bedeutung sind.

Die vortragende Arbeitsgruppe des Pharmazeutischen Institutes der ETH stellte sich zur Aufgabe, die wichtigsten der aufgeführten physikalischen und chemischen Eigenschaften bei einigen homologen Reihen (Anästhesine, Novocaine und Cinchocaine) zu untersuchen, um die Zusammenhänge mit der lokalanästhetischen Wirkung aufzuzeigen.

10. F. MÜLLER, P. SPEISER (Zürich) – *Esterhydrolyse von einigen Procainhomologen.*

Ziel der Arbeit ist, festzustellen, ob zwischen Hydrolysegeschwindigkeit einiger Lokalanästheticaster der Procainreihe bzw. der diese beeinflussenden Substituenteneffekte und der Wirksamkeit ein Zusammenhang besteht. Die Substituenteneffekte werden kurz besprochen, soweit möglich deren Grösse bestimmt und mit dem lokalanästhetischen Index verglichen.

Ein direkter Zusammenhang konnte nicht sicher festgestellt werden.

11. X. PERLIA (Zürich) – *Untersuchungen in der Anästhesin- und Intracainreihe.*

In den beiden homologen Reihen der Anästhesine (4-Amino-benzoesäure-alkylester) und der Intracaine (4-Alkoxy-benzoesäure-diäthylamino-äthylester) wurden verschiedene physikalisch-chemische Eigenschaften sowie die chemische Reaktionsfähigkeit dieser Verbindungen untersucht, um abzuklären, ob zwischen diesen Eigenschaften und der lokalanästhetischen Wirkung Beziehungen bestehen. Die Summierung gegenwärtiger Effekte physikalisch-chemischer Natur (Wasserlöslichkeit, Lipoidlöslichkeit, Verteilungskoeffizient, Oberflächenaktivität) kann sich auf die Wirksamkeit ausüben und deren Zunahme bzw. Abnahme erklären. Unterschiede in der chemischen Reaktivität dieser Verbindungen sind kaum vorhanden, und somit lässt sich eine unterschiedliche Beeinflussung der Wirkstoffrezeptoren kaum postulieren.

12. S. STUDACH (Zürich) – *Untersuchungen in der Novocainreihe.*

Zwei Reihen homologer Novocainderivate wurden auf das Bestehen einiger Zusammenhänge zwischen physikalisch-chemischen Eigenschaften, chemischer Reaktivität und lokalanästhetischer Wirkung untersucht.

Für die Zunahme der lokalanästhetischen Wirkung in beiden Reihen sind bestimmte physikalisch-chemische Eigenschaften, wie Basizität, Wasserlöslichkeit, Lipophilie und Oberflächenaktivität, wesentlicher als die chemische Reaktivität der Wirkstoffmoleküle, für welche wir kaum Unterschiede namhaft machen konnten.

13. KLAUS MÜLLER (Zürich) – Untersuchungen in der Nupercainreihe.

Folgende chemische Bindungsmöglichkeiten der Cinchocain-Homologen und ausnahmsweise anderer Lokalanästhetica wurden untersucht und aufgrund der Beziehungen zwischen chemischer Reaktivität und pharmakologischer Wirkung deren Tauglichkeit als Rezeptorbindung überprüft:

1. Die Metallkomplexbildung der Lokalanästhetica mit Kupfer (II), die über eine mögliche Bindung Wirkstoff-Metall-Rezeptor Aufschluss geben sollte, wurde potentiometrisch bestimmt. Dabei zeigte sich, dass die Lokalanästhetica keine Metallkomplexe bilden.
2. Eine Komplexbildung mit Adenosin-mono-, -di- oder -triphosphat, die eventuell den Nervenstoffwechsel beeinträchtigen könnte, erwies sich ebenfalls als unmöglich.
3. Die Komplexbildung mit Koffein, die einen Einblick in die Verhältnisse der intermolekularen Mesomerie geben sollte, zeigte nur eine äusserst schwache Zunahme vom C₁- zum C₆-Homologen.
4. Das Verhalten gegenüber Phospholipoiden, das für die Verdichtung der Nervmembran verantwortlich gemacht werden könnte, wurde untersucht:
 - a) Die Cinchocain-Homologen zeigten eine vom C₁- zum C₆-Homologen stark ansteigende, ausflockende Wirkung auf ein Lecithinsol.
 - b) Der elektrische Widerstand einer Cephaelin-Cholesterin-Membran wurde durch die Cinchocain-Homologen stark erhöht, wobei die Wirkung ebenfalls mit der Verlängerung der Alkoxykette zunahm.
5. Die von *Foldes* bestimmte Hemmwirkung der Cinchocain-Homologen zeigte eine ähnliche Zunahme von der C₁- zur C₆-Verbindung.

Das Verhalten gegenüber Phospholipoiden und der Plasma-Cholinesterase beruht auf einem kolloid-chemischen Vorgang. Die Möglichkeit, dass die pharmakologische Wirkung der Lokalanästhetika auf einer Änderung des kolloidalen Zustandes des Rezeptors beruhen könnte, wurde kurz erwähnt.

Gruppe B

1. H. FLÜCK, K. KAST (Zürich) – Der Einfluss des Mahlens auf den Wirkstoffgehalt von Drogen mit ätherischem Öl.

Beim Mahlen von pflanzlichen Drogen wird die Zerkleinerung der Gewebe je nach der angewendeten Technik durch Schlag, Druck, Reibung und Scherung verursacht. Bei der Schlagkreuzmühle wirkt vor allem der Schlag und in kleinerem Masse die Scherung. Im Mörser spielt der Druck die Hauptrolle, wenn auch Reibung und Scherung nicht unbedeutend sind. In der Kugelmühle wirken Druck und Reibung und in geringerem Masse Scherung und Schlag.

Von den untersuchten Drogen ist bei *Mentha piperita* das ätherische Öl in den Cuticularblasen der epidermalen Exkrethaare lokalisiert, während es bei Fenchel in schizogenen, langen Exkretkanälen im Parenchymgewebe der Fruchtwand vorkommt. Andere lipophile Stoffe kommen nur im Endosperm des Fenchels vor (10–20 % fettes Öl).

Die Verluste an ätherischem Öl sind in der *Schlagkreuzmühle* am grössten. Sie betragen für Pfefferminze je nach Siebdochweite, Lochform und Mahldauer 3,5–68 %, für Fenchel 30–67 %. Zusatz von CO₂-Schnee während der Mahlung setzte den Verlust auf einen Bruchteil der erwähnten Werte herab. – Im *Mörser* traten für Pfefferminze Verluste von 4,6–14,3 %, für Fenchel von 4–12 % auf. – In der *Kugelmühle* mit hermetisch verschlossenem Mahlraum betrugen die Verluste für Pfefferminze 2–8,6 %, für Fenchel 0–2,5 %. Die Verluste stehen in direkter Beziehung zu der Zufuhr von Frischluft während des Mahlvorganges. Dabei muss es sich im wesentlichen um Verluste durch Verdunstung handeln, da Mahlung in Stickstoff- und in Sauerstoffatmosphäre die gleichen Werte ergab. – Die Verluste sind ferner abhängig von der mittleren Teilchengrösse, und zwar sind sie um so grösster, je feiner die Teilchengrösse ist. Für Kugelmühle und Mörser ist diese Beziehung \pm linear, und die Variation der Verluste ist klein. Bei der Schlagkreuzmühle sind die Beziehungen nur für Pfefferminze \pm linear, und die Variation ist gross. Fenchel zeigt eine Glockenkurve mit den grössten Verlusten bei einer mittleren Teilchengrösse von etwa 400 μm .

Die quantitativ-mikroskopische Bestimmung der nach dem Mahlen erhalten gebliebenen Exkretionsorgane zeigt, dass mit steigender Zerkleinerung bei allen drei untersuchten Zerkleinerungsarten die Drüsenhaare bzw. Exkretkanäle stärker zerstört worden sind als die anderen Gewebe, und zwar am stärksten in der Kugelmühle. – Bei gleicher mittlerer Korngrösse war der Verlust an Drüsenaaren im Mörser am grössten, in der Kugelmühle etwas kleiner und am kleinsten in der Schlagkreuzmühle. Der Verlust an ätherischem Öl war bei gleichem Drüsenvolumen in der Kugelmühle am kleinsten, im Mörser etwas grösster und am grössten in der Schlagkreuzmühle.

Die dünnsschichtchromatographische und die gaschromatographische Analyse der isolierten Öle zeigten, dass deren Zusammensetzung während des Mahlvorganges besonders bei der Schlagkreuzmühle verändert wird. Dabei kommt es vor allem zu Verlusten an leichtflüchtigen Bestandteilen, wie Monoterpenen, Cineol usw., und, dadurch bedingt, zu einer Zunahme des Gehaltes an schweren, flüchtigen Bestandteilen, wie Menthol, Anethol und höheren Kohlenwasserstoffen. Eine Oxydation von Anethol zu Anisaldehyd und zu Anissäure während des Mahlvorganges findet nicht statt.

2. K. B. LENKEY (Zofingen) – *Einige neuere Drogenverfälschungen.*

Anfang dieses Jahres hat man von der Türkei unter den Namen «*Fructus Juniperi* türkisch» und «*Türkische Wacholderbeeren*» die Schein-

früchte von *Juniperus oxycedrus* L. und *Juniperus polycarpa* KOCH offeriert. Von diesen gehört letztere in die Sektion Sabina, wo das giftige Sabinol vorkommt, darf daher nicht ohne Bedenken verwendet werden. Ihre Früchte sind grösser – bis 12 mm – als bei *Juniperus communis*, haben eine meistens unebene, höckerige Oberfläche, welche von den Zipfeln und Nähten der zusammengewachsenen 6–8 Fruchtblätter herrührt, und haben 6–8 Samen. In Pulverform sind für die Droge die sehr zahlreichen, bis 300 μ langen, stark verzweigten Sklereiden des Fruchtfleisches und die fast lumenlosen, die Oxalatkristalle in ihrer Zellwand führenden Sklereiden der Samenschale charakteristisch. *Juniperus communis* hat im Fruchtfleisch keine Sklereiden, bei *Juniperus oxycedrus* sind sie vorhanden, sind aber nur bis 140 μ gross, haben ein grosses, zum Teil oft mit einem braunen Inhalt gefülltes Lumen und eine sehr ungleich dicke Wand.

In der letzten Zeit sind im Handel sogenannte «Indische Petersilienfrüchte» erschienen. Sie sind nach ihrer körnig-rauen Oberfläche und nach dem starken Thymiangeruch sofort erkennbar und stammen von *Trachyspermum ammi* (L.) SPRAGUE (Syn.: *Carum copticum* BENTH. et HOOK.). Dem Geruch entsprechend, zeigt das Dünnschichtchromatogramm einen grossen Thymolfleck. In Pulverform sind für die Droge die grossen, glockenförmigen Sekretzellen der Epidermis, oft mit ihren gestreiften Begleitzellen und ihre Bruchstücke charakteristisch.

Der überwiegende Teil des im Handel erhältlichen Salbeiöles stammt aus Spanien, von *Salvia lavandulaefolia* VAHL. Dieses Öl war bis jetzt Ph-konform. Im Dünnschichtchromatogramm ist aber, wie auch bei *Salvia triloba*, ein grosser Cineolfleck vorhanden, wodurch für die Sexta nur noch das in ganz kleinen Mengen, evtl. gar nicht erhältliche dalmatinische Salbeiöl entsprechen würde. Um dies zu vermeiden, sollten auch die bis jetzt gebrauchten cineolreicheren Salbeiöle auch in der Ph. Helv. VI zugelassen werden.

3. A. SANER, K. LEUPIN (Basel) – Beitrag zur Kenntnis der flavonoiden Inhaltsstoffe von *Arnica montana* L.

Barz¹ erwähnt ein Arnikaflavon, das aus den frischen Blüten von *Arnica montana* L. gewonnen wurde. Zimmermann-Niedergesäss² vermutet, dass die intensive Gelbfärbung mit Aluminiumsalzen bei der Fluoreszenzanalyse von Tct. *Arnicae* Ph.H. V von diesem Arnikaflavon herrühre. Die papierchromatographische Charakterisierung der Tct. *Arnicae* gibt je nach Laufmittel 3–5 Flecken, die sich mit AlCl_3 gelb färben. Wir extrahierten *Flos Arnicae sine involucro* – das ist die Droge der in der Schweiz offizinellen Tinktur – mit verschiedenen Lösungsmitteln und arbeiteten diese Extrakte durch Fällen mit Bleiazetat, durch Ausschütteln, durch Chromatographie an Polyamid-, Cellulosepulver-, Kieselgel- und

¹ Barz E.: Z. gesamt. exp. Med. III, 690 (1943).

² Zimmermann-Niedergesäss E.: Diss. Univ. Basel, S. 24 (1954).

Sephadexsäulen und durch Sublimation im Vakuum auf. Wir konnten dabei folgende Flavone, die auch in der Tinktur vorkommen, in geringer Menge isolieren: die Glykoside Q_1 , Q_2 und K_1 , die Aglykone K und F. Durch Hydrolyse erhielten wir von Q_1 und Q_2 Querzettin, von K_1 Kaempferol. Wir vermuten, bei Q_1 Galakturonsäure und Glukose im Zuckerteil zu haben. Bei Q_2 und K_1 fanden wir Glukose. Sowohl Q_1 und Q_2 als auch K_1 sind C-3-glykoside. Friedrich³ isolierte kürzlich aus der Arnikablüte Astragalin, ein Kaempferol-3-monoglukosid, und Isoquerzitrin, ein Querzettin-3-monoglukosid. Unser Befund scheint damit übereinzustimmen. Bei unserem K_1 allerdings handelt es sich um ein Gemisch verschiedener Glukoside.

Das Aglykon K ist mit Kaempferol identisch, das Aglykon F ist zum Unterschied der bisher erwähnten ein Flavon ohne Hydroxyl am C-3.

Desgleichen konnten wir aus der Arnikablüte Querzettin und Isorhamnetin anreichern und papier- und dünnsschichtchromatographisch identifizieren. Beide sind im Chromatogramm der Tinktur zu sehen.

Die Erkennung der isolierten Stoffe erfolgte vornehmlich durch ihre UV-Spektren und Farbreaktionen, die im Spektrophotometer ausgemessen wurden⁴. Die Identifizierung erfolgte durch Vergleich mit Testsubstanzen.

4. HORST H. A. LINDE (Basel) – *Über die Alkaloide von Melodinus australis (Apocynaceae).*

Aus dem Rindenpulver von Melodinus australis (Apocynaceae) isolierten wir bisher 14 Alkaloide. Drei davon wurden als Condylocarpin, Stemmadenin und (-)-Quebrachamin identifiziert. Das Hauptalkaloid sowie ein Nebenalkaloid erwiesen sich als Kopsininderivate.

5. E. WEIGERT (Basel) – *Über die Alkaloide von Datura fastuosa L. (= Datura metel var. fastuosa Safford).*

Datura fastuosa L. (= *Datura metel* var. *fastuosa* Safford) scheint bisher noch nie auf ihren Gehalt an Alkaloiden hin untersucht worden zu sein.

Das uns für eine solche Untersuchung zur Verfügung stehende Material stammte von den Kanarischen Inseln, wo die Pflanze als Volksheilmittel gegen Asthma verwendet wird. Die die basischen Bestandteile enthaltenden Auszüge wurden durch Kieselgel-Dünnsschichtchromatographie mit dem für Tropinalkaloide als besonders geeignet befundenen Fliessmittel VI von Oswald und Flück¹ aufgetrennt. Die Sichtbarmachung der gewander-

³ Friedrich H.: Naturwissenschaften 49, 541 (1962).

⁴ Jurd L. in T. A. Geissmann: The chemistry of flavonoid compounds, Pergamon Press, S. 107–155 (1962).

¹ Oswald N., Flück H.: Pharm. Acta Helv. 39, 293 (1964).

ten Substanzen erfolgte mit Dragendorff-Reagens (modifiziert nach *Munier* und *Machebœuf*²). Das vorliegende Alkaloidgemisch bestand (Reihenfolge entsprechend der zunehmenden Polarität) aus Aposcopolamin, Scopolamin (als Hauptbestandteil), Oscin, Hyoscyamin (Atropin) und Tropin. Das Vorliegen von Scopolamin, Aposcopolamin und Hyoscyamin (Atropin) liess sich noch durch Isolierung der entsprechenden Pikrate verifizieren.

6. D. TSCHAN, K. LEUPIN (Basel) – *Komplexometrische Bestimmung von Barbituraten.*

Wir haben uns mit der quantitativen Bestimmung von Barbituraten durch die Bildung von Schwermetallverbindungen befasst. Wir haben zirka 20 Metallionen, vor allem die komplexometrisch gut bestimmbaren, darauf untersucht, ob sie Barbiturate quantitativ zu fällen vermögen.

Aus der Literatur ist zu entnehmen, dass dem zweiseitigen Quecksilber (1, 2) sowie dem einwertigen Silber (3, 4) eine hervorragende Bedeutung zukommt.

Kupfer-(II) allein eignet sich nicht, hingegen eine ammoniakalische Kupfersulfatlösung mit Pyridin (5).

Zink (6) gibt ebenfalls quantitative Fällungen mit verschiedenen Barbituraten, es muss aber eine Viertelstunde gekocht werden.

Wir haben gefunden, dass auch mit Cadmium sowie mit dem zweiseitigen Eisen schon mit geringer Barbituratkonzentration Fällungen erhalten werden, die aber nicht quantitativ erfolgen.

Wir haben weiter festgestellt, dass Nickel die N-methylierten Barbiturate Hexobarbital und Methylphenobarbital unter geeigneten Bedingungen quantitativ fällt. Diese Tatsache ist vor allem für Hexobarbital von Bedeutung, da dieses weder mit Quecksilber noch mit Zink noch mit dem Kupfer-Pyridin-Reagens bestimmt werden kann.

Vor der Fällung des Barbiturates muss die Lösung gepuffert werden, wozu ein Borsäure-Boraxpuffer vom pH = 6 am besten geeignet ist. Die Metallionenkonzentration haben wir mit Hilfe der Komplexometrie bestimmt. Es wird zuerst der Gehalt der zur Barbituratfällung zugesetzten Metallsalzlösung ermittelt und hernach der im Filtrat gefundene Gehalt davon abgezogen. Die Differenz ist proportional der eingewogenen Menge Barbitursäurederivat.

Als Indikator für die Nickelbestimmung scheint uns Brenzkatechin-violett am besten geeignet, welches in 0,1%iger wässriger Lösung gut haltbar ist.

Mit unserem Verfahren können auch Barbiturattabletten ohne vorheriges Ausziehen mit einem organischen Lösungsmittel direkt bestimmt werden.

² *Munier R., Machebœuf M.:* Bull. Soc. chim. France 19, 852 (1952); *E. Merck AG: Chromatographie, Darmstadt 1961, S. 143.*

Die erzielten Resultate haben wir mit den nach Pharmakopöemethoden erhaltenen verglichen und dabei eine weitgehende Übereinstimmung festgestellt.

LITERATUR

1. *Björling C.O.* et al.: *Acta chem. scand.* **16**, 1481-92 (1962).
2. *Pedley E.*: *J. Pharm. Pharmacol.* **2**, 39-44 (1950).
3. *Daniellson B.*: *Svensk farm. T.* **55**, 125 (1951).
4. *Budde H.*: *Dtsch. Apoth. Ztg.* **19**, 295 (1934).
5. *Ciogolea Gh.* et al.: *Ann. pharm. franç.* **21**, 681-84 (1963).
6. *Roushdi I.M.* et al.: *J. Pharm. Pharmacol.* **13**, 153T-155T (1961).

7. J. SCHRANK, K. LEUPIN (Basel) – *Chinin, Cinchonin, Chromotropsäure, Morin und Oxychinolin als komplexometrische Fluoreszenzindikatoren.*

Zur Vereinfachung der komplexometrischen Titration pharmazeutisch gebrauchter Metallsalzpräparate wurden 33 Substanzen auf ihre Eignung als metallspezifische Fluoreszenzindikatoren untersucht. Die Ausarbeitung detaillierter Bestimmungsmethoden mit den 5 als tauglich befundenen Stoffen führte schliesslich zur Eliminierung eines weiteren.

Die Titration von Bi-Verbindungen erfolgt unter Ausnutzung der Bildung eines Doppelsalzes mit Chinin bzw. Cinchonin und KJ. Diese Reaktion wird auch zum qualitativen Nachweis von Bi-Salzen benutzt (1). Die dem Chinin bzw. Cinchonin eigene Fluoreszenz wird dabei stark abgeschwächt. Bei der Titration mit Komplexon III (EM) wird dem Doppelsalz das Bi entzogen, wobei die dem Chinin bzw. Cinchonin eigene Fluoreszenz wieder in ihrer ursprünglichen Intensität auftritt. Cinchonin eignet sich, seiner schwächeren Fluoreszenzintensität wegen, weniger gut als Fluoreszenzindikator und wurde deshalb zu diesen Bestimmungen nicht mehr gebraucht.

Zur Bestimmung kleinster Mengen von Fe(III)-Verbindungen eignet sich Chromotropsäure als Indikator. Sie bildet mit Fe im sauren Milieu einen grüngefärbten, nichtfluoreszierenden Chelat-Komplex (2). Bei der Titration mit Komplexon III (EM) wird das Fe (III) dem Komplex entzogen, wodurch die Chromotropsäure zur Fluoreszenz freigesetzt wird. Fe(II)-Salze können nach Oxydation zu Fe (III) mit Ammoniumpersulfat wie Fe(III)-Salze bestimmt werden (3).

Der altbekannte Fluoreszenznachweis von Al mit Morin (4) liess sich zu einem gut brauchbaren Indikatorumschlag bei Titrationen von Al-Verbindungen mit Komplexon III (EM) modifizieren. Die grosse Stabilität des Al-Morin-Komplexes gestattet keine direkte Titration. Die Rücktitration mit Zinksulfatmasslösung bei der indirekten Al-Titration ergibt hingegen einen gut erkennbaren Indikatorumschlag.

Die Bildung eines fluoreszierenden Komplexes zwischen Zn und Oxychinolin (5, 6) wurde von uns als Indikatorumschlag bei der Rücktitration des Komplexon-III(EM)-Überschusses indirekter Titrationen mit

Zinksulfatmasslösungen benutzt. Eine direkte Bestimmung von Zn-Salzen ist auch hier der grossen Stabilität des Zn-Oxychinolin-Komplexes wegen nicht möglich.

Inzwischen ist eine weitere Arbeit, die sich mit quantitativen Bestimmungen von Metallen mit Hilfe von Oxychinolin befasst, erschienen (7).

Es wurden Bestimmungsmethoden für eine Reihe von Metallsalzpräparaten ausgearbeitet. Die mit diesen Methoden erhaltenen Resultate zeigen mit den Werten nach den herkömmlichen Analysenmethoden gute Übereinstimmung.

LITERATUR

1. Feigl F.: *Spot Tests*, S. 71. Elsevier Publishing Company, New York 1954.
2. — *Spot Tests*, S. 188. Elsevier Publishing Company, New York 1954.
3. Wakamatsu S.: *J. Iron Steel Inst. Japan* 45, 802-812 (1959). *Nach Chem. Zbl.* 131, 12 103 (1960).
4. Treadwell W.D.: *Kurzes Lehrbuch der analytischen Chemie*, 1. Band, S. 119, Qualitative Analyse. Verlag Franz Deuticke, Wien 1943.
5. Martell A. E.: M. Calvin, *Die Chemie der Metallchelat-Verbindungen*, S. 450. Verlag Chemie, Weinheim/Bergstrasse 1958.
6. Schaechter D.: *J. Lab. Clin. Med.* 58, 495 (1961).
7. Bishop J. A.: *Anal. Chim. Acta* 29/2, 172-181 (1963).

8. I. KAPÉTANIDIS (Genève) — *Le dosage de l'acide glucuronique dans l'urine, appliqué à l'étude du métabolisme du trihydroxyéthylrutoside.*

Après examen critique des diverses méthodes de dosage de l'acide glucuronique urinaire, nous avons retenu le procédé de Bray et Thorpe. Néanmoins, nous avons dû le modifier en bien des points. Nous préconisons notamment l'emploi d'un étalon interne qui, seul, permet d'obtenir des résultats satisfaisants. Le nouveau mode opératoire que nous proposons a été mis à l'épreuve lors de quelque 500 dosages; il permet de récupérer l'acide glucuronique à environ $\pm 10\%$ près (limite de confiance relative, à un niveau de probabilité de 99 %).

Le dosage précis de la créatinine et de l'acide glucuronique total, dans les urines de 6 personnes, nous a permis d'établir l'existence d'une relation linéaire entre les taux physiologiques moyens de ces deux corps. Cette relation, considérée à la lumière de certains autres faits bien connus, nous amène à émettre l'hypothèse suivante: Indépendamment de leur genèse dans l'organisme humain, l'acide glucuronique et ses dérivés excrétés normalement par l'urine sont issus de processus biochimiques finals ayant leur siège dans les muscles. D'autre part, ces corps sont, au même titre que la créatinine, d'origine endogène.

En appliquant les mêmes dosages à l'étude du métabolisme du trihydroxyéthylrutoside (Venoruton P₄®, Zyma), nous constatons que ce dérivé, ingéré en quantité élevée, fait augmenter légèrement le taux de l'acide glucuronique urinaire. L'augmentation observée est cependant inférieure à celle déterminée par l'ingestion d'acide acétylsalicylique.

9. R. PINZON, A. MIRIMANOFF, I. KAPÉTANIDIS (Genève) – *Etude analytique, par chromatographie en couche mince, de quatre agents conservateurs dans quelques préparations galéniques.*

La PhH VI prévoit d'autoriser l'adjonction de certains agents conservateurs à des préparations galéniques destinées à la voie buccale.

Le présent travail se propose d'élaborer des procédés pour l'analyse qualitative et en partie quantitative de ces substances à l'aide de la chromatographie en couche mince. Les conservateurs sont : les esters méthylique et propylique de l'acide p-hydroxybenzoïque, l'acide benzoïque et l'acide sorbique.

Préparations choisies : sirop de codéine, sirop à base de carboxyméthylcellulose et potion expectorante.

1. *Analyse qualitative*: les deux esters de l'acide p-hydroxybenzoïque, seuls ou en mélange, sont facilement identifiés au moyen de la méthode de Gänshirt et Morianz, modifiée par nous, et ceci pour les trois préparations. Pour l'acide sorbique, nous avons élaboré un procédé nouveau qui marque un progrès sur les méthodes classiques ; toutefois, il convient de séparer cette substance par extraction préalable, quand elle se trouve en présence de l'ester propylique de l'acide p-hydroxybenzoïque. L'acide benzoïque se laisse facilement identifier par notre procédé. Description est donnée du mode opératoire à suivre lorsque plusieurs agents conservateurs sont ajoutés simultanément aux préparations.

2. *Analyse quantitative*: les deux esters sont dosés par spectrophotométrie, après extraction suivie de la chromatographie en couche mince ; ce procédé, simple et rapide, offre de plus l'avantage de se prêter au dosage individuel de ces deux esters.

Pour l'acide sorbique, la méthode colorimétrique selon Diermair et Franzen, nous apparaît comme suffisamment spécifique ; elle n'appelle donc pas le concours d'une méthode chromatographique. L'acide benzoïque, malgré sa séparation aisée par chromatographie en couche mince, ne semble pas se prêter à de si faibles concentrations, à un dosage colorimétrique ou spectrophotométrique. Il est donc plus avantageux d'avoir recours aux méthodes macrochimiques usuelles.

10. P.-A. NUSSBAUMER (Genève) – *Contribution à l'étude des composés de la bacitracine par chromatographie en couche mince.*

S'il a été démontré récemment que la bacitracine est un mélange d'une dizaine de constituants, il est bien connu que le composant responsable du pouvoir antimicrobien est constitué par la bacitracine A, éminemment

labile, qui se transforme par oxydation en bacitracine F, plus stable, mais dépourvue de tout pouvoir antimicrobien. Si la courbe d'absorption permet d'identifier par spectrophotométrie ces deux constituants, les acquisitions dans le domaine de la chromatographie en couche mince n'ont pas encore, à notre connaissance, été mises à profit dans le but d'examiner de façon simple et rapide l'évolution de la transformation de bacitracine A en bacitracine F.

L'examen de différentes bacitracines conservées plus de trois jours en solution, et l'examen en parallèle de bacitracines oxydées par des moyens chimiques, ont permis de mettre en évidence la dégradation oxydative de la bacitracine A en F.

La chromatographie en couche mince effectuée dans les conditions proposées, permet de suivre cette évolution. La tache obtenue en chromatographiant des solutions fraîches (R_f 0,35) s'estompe pour disparaître presque complètement après oxydation. Une nouvelle tache apparaît alors, qui correspond au produit oxydé (R_f 0,22).

Le contrôle antimicrobien des taches obtenues montre que la première tache R_f 0,35 est douée d'un pouvoir antibiotique élevé alors que la tache de R_f 0,22 est dépourvue de toute action antimicrobienne, même à concentration plus élevée.

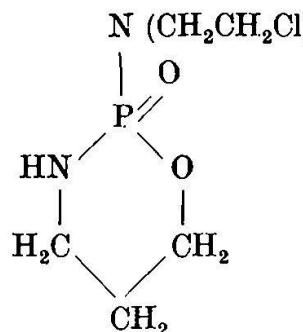
Le contrôle spectrophotométrique effectué selon les prescriptions PhH V suppl. III, tend à confirmer, comme le contrôle du pouvoir antimicrobien, que l'évolution observée par chromatographie en couche mince correspond à la transformation de bacitracine A en bacitracine F.

11. I. MOLNAR mit TH. WAGNER-JAUREGG (Zofingen) — *Ein neuer, cytostatisch wirksamer bicyclischer Phosphorsäureamidester.*

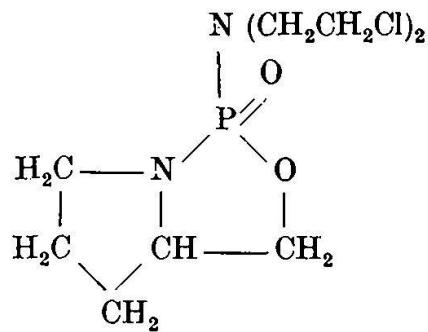
Die Beobachtung von G. Gomori (1948), dass einige Tumorarten mehr Phosphamidase enthalten als normales Gewebe, veranlasste die Synthese von Stickstofflost-Derivaten, in welchen ein β , β' -Dichlordiäthylamin-Rest in verschiedenen Phosphamidbindungen vorlag (Friedman und Seligman, 1954). Die besten Verbindungen von diesem Typus enthalten den Phosphor zusammen mit je einem Stickstoff- und Sauerstoffatom in einem Fünf- oder Sechsring (Endoxan® [I]; Arnold und Bourseaux 1958).

Es erschien uns von Interesse, ähnliche Cytostatica mit polycyclischer Struktur zu untersuchen, zu deren Darstellung vom 3-Methyl-8-hydroxy-2-azabicyclo-[3, 3, 0]-octan (Griot und Wagner-Jauregg, 1958) und anderen heterocyclischen Aminoalkoholen ausgegangen wurde. (Schweiz. Patentanmeldung der Siegfried AG, 1961).

Als gut kristallisierendes, wasserlösliches Produkt konnten wir das 1-[bis(2-Chloräthyl)]-amino-[3, 4, 5, 6]-tetrahydro-1H. 3H-pyrrolo-[1, 2-c] -[1, 3, 2]-oxazaphosphol-1-oxyd (II) vom Smp. 82° herstellen, das am Cancer



I

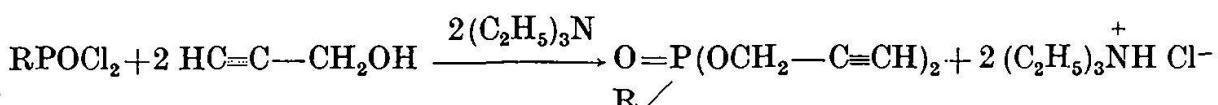
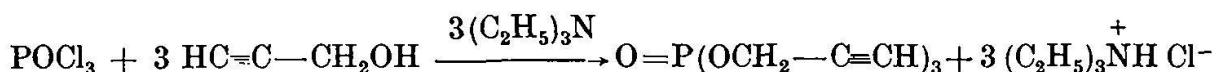


II

Chemotherapy National Center in Bethesda, Md., eingehend hinsichtlich seiner cytostatischen Eigenschaften geprüft wurde. Es zeigte an Ratten hohe Wirksamkeit gegen die feste Form der Dunning-Leukämie (5 DL). An anderen Testobjekten war aber der therapeutische Index im Vergleich mit Endoxan geringer. Das steht wahrscheinlich einerseits im Zusammenhang damit, dass in II ein tertiärer Stickstoff vorliegt, während Endoxan I einen sekundären Stickstoff enthält; andererseits ist auch bekannt, dass der therapeutische Index des Endoxans sich beim Übergang zum Fünfringhomologen etwa fünffach verringert.

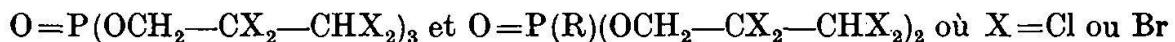
12. J. RABINOWITZ, E. CHERBULIEZ (Genève) – Esters d'acides du phosphore avec les alcools α -acétyléniques, et produits d'addition d'halogènes.

La réaction entre alcools α -acétyléniques (p. ex. alcool propargylique) et chlorures d'acides du phosphore pentavalent (POCl_3 et RPOCl_2) en présence de bases tertiaires, conduit aux esters neutres correspondants:



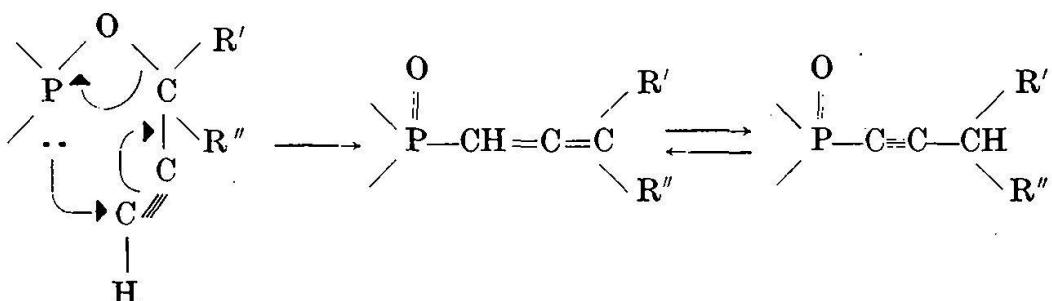
Nous avons ainsi préparé le phosphate tripropargylique ainsi que les chlorométhanephosphonate, cyclohexanephosphonate et benzènephosphonate dipropargyliques. Ces nouveaux esters additionnent facilement 2 atomes d'un halogène par reste propargylique, pour donner les dérivés dihalogéno-allyliques correspondants: $\text{O}=\text{P}(\text{OCH}_2—\text{CX}=\text{HCX})_3$, et $\text{O}=\text{P}(\text{R})(\text{OCH}_2—\text{CX}=\text{HCX})_2$ où $\text{X}=\text{Cl}$, Br ou I ; ces dérivés allyliques

chlorés ou bromés peuvent encore fixer 2 atomes de Cl (addition relativement rapide) ou de brome (addition lente) par double liaison, pour donner les dérivés tétrachloro- ou tétrabromo-propylques correspondants :



Nous n'avons pas obtenu de dérivés tétraiodopropylques.

Les chlorures d'acides du phosphore trivalent par contre, traités en présence de bases tertiaires par les alcools α -acétyléniques énumérés, fournissent non pas des esters des acides du P^{III} correspondant, mais des produits résultant d'un réarrangement intervenant déjà à basse température, probablement selon un mécanisme cyclique du type S_Ni :



Il y a donc passage du phosphore trivalent au phosphore pentavalent avec formation d'une liaison P-C. La forme la plus stable est probablement la forme acétylénique, mais parfois la forme allénique prédomine dans le produit de réaction ou se forme même exclusivement; cela dépend de la nature des substituants R' et R''. Avec R₂PCl on aboutit à des oxydes de phosphine tertiaire (a), avec R₂PCl₂, on obtient des esters phosphiniques (b) et avec PCl₃ ou (RO)₂PCl, des esters phosphoniques (c). Des observations analogues ont été faites récemment ailleurs pour certains représentants de ces divers types.

Dans le cas de la réaction de PCl₃ avec le méthyl-2-butyne-3-ol-2, l'éthynyl-1-cyclohexanol-1 et l'alcool propargylique, nous avons mis en évidence la formation de dérivés alléniques ou acétyléniques par spectroscopie IR. L'hydrolyse ménagée en milieu légèrement alcalin des esters phosphoniques neutres conduit aux monoesters phosphoniques correspondants; par hydrolyse en milieu chlorhydrique, on obtient les acides phosphoniques en question. Nous avons isolé notamment l'acide diméthyllallène-phosphonique (H₃C)₂C=C=CHPO₃H₂.

L'alcool propargylique et C₆H₅PCl₂, en présence de base tertiaire, donnent un mélange d'ester allène- et d'ester propyne-(benzène-phosphinique).

Une étude complète paraîtra dans «Helvetica Chimica Acta».