Sektion für Pharmazie

Autor(en): **[s.n.]**

Objekttyp: **AssociationNews**

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**

Band (Jahr): **150 (1970)**

PDF erstellt am: **27.04.2024**

Nutzungsbedingungen

Die ETH-Bibliothek ist Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Inhalten der Zeitschriften. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern.
Die auf der Plattform e-periodica veröffentlichten Dokumente stehen für nicht-kommerzielle Zwecke in Lehre und Forschung sowie für die private Nutzung frei zur Verfügung. Einzelne Dateien oder Ausdrucke aus diesem Angebot können zusammen mit diesen Nutzungsbedingungen und den korrekten Herkunftsbezeichnungen weitergegeben werden.
Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. Die systematische Speicherung von Teilen des elektronischen Angebots auf anderen Servern bedarf ebenfalls des schriftlichen Einverständnisses der Rechteinhaber.

Haftungsausschluss

Alle Angaben erfolgen ohne Gewähr für Vollständigkeit oder Richtigkeit. Es wird keine Haftung übernommen für Schäden durch die Verwendung von Informationen aus diesem Online-Angebot oder durch das Fehlen von Informationen. Dies gilt auch für Inhalte Dritter, die über dieses Angebot zugänglich sind.

Ein Dienst der *ETH-Bibliothek*
ETH Zürich, Rämistrasse 101, 8092 Zürich, Schweiz, www.library.ethz.ch

http://www.e-periodica.ch

17. Sektion für Pharmazie

Sitzung der Schweizerischen Gesellschaft für Pharmazie

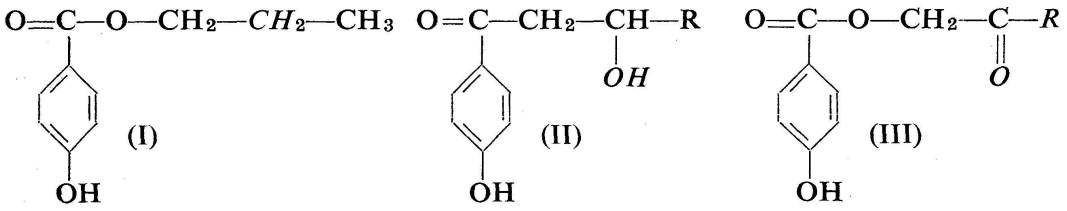
Samstag, 17. Oktober 1970

Präsident: Prof. Dr. K. MEYER, Totengässlein 3, 4000 Basel
Sekretär: PD Dr. H. H. A. LINDE, Totengässlein 3, 4000 Basel

1. H. G. MENSSEN (Phytopharmazeutische Abteilung der A. Nattermann & Cie. GmbH) – *Ist der Einsatz von standardisierten Pflanzenextrakten in der Phytotherapie gerechtfertigt?* (Hauptvortrag)

2. JAKOB BÜCHI und JØRGEN BRUUN HANSEN (Pharmazeutisches Institut der ETH Zürich) – *Physikalisch-chemische Eigenschaften und antimikrobielle Wirkungen einiger neuer p-Hydroxy-benzoesäureester* (J. BÜCHI)

Im Bestreben, besser wirksame Konservierungsmittel zu entwickeln, wurden die *p*-Hydroxy-benzoesäure-alkylester (Nipagine®) arzneimittelsynthetisch abgewandelt. Die genannten Grundstoffe (I) sind mit einigen Mängeln behaftet (geringe Wasserlöslichkeit, unsichere antibakterielle Wirkung infolge begrenztem Wirkungsspektrum, geringe Wirkungsstärke, Reizwirkung am Auge und Herbeiführung von Allergien auf der Haut). Um vorerst die Wasserlöslichkeit der *p*-Hydroxy-benzoesäureester zu verbessern, führten wir Hydroxy- und Oxogruppen in die Alkylreste ein und gewannen die folgenden beiden homologen Reihen (II und III):



p-Hydroxy-benzoesäure-propylester | *p*-Hydroxy-benzoesäure-hydroxy-alkylester | *p*-Hydroxy-benzoesäure-oxoalkylester

Als *R* wurden die CH_3- bis C_5H_{11}-Gruppen gewählt.

Zahlreiche Konservierungsmittel sind aus Phenol entwickelt worden, in welches Alkyl-, Alkoxy-, Nitro-, Amino-, Carboxylgruppen und Halogene eingeführt wurden. Mit Ausnahme der Amino- und Carboxylderivate kam es dabei zu einer Verstärkung der antimikrobiellen Wirkung. Die Hydroxybenzoesäuren lieferten erst nach Veresterung mit Alkoholen die brauchbaren Konservierungsmittel der Nipagin®-Reihe. Ihre Wir-

kungsstärke steigt in der homologen Reihe der *p*-Hydroxy-benzoesäurealkylester bis zum Hexylester, um dann wieder abzusinken (CAVILL und VINCENT). Die von uns synthetisierten Hydroxy- und Oxoalkylester mit $R = CH_3$— bis C_3H_7— sind weniger wirksam als der Propylester, welcher als Vergleichssubstanz beigezogen wurde. In den beiden homologen Versuchsreihen steigt die Wirkung mit dem Grösserwerden von *R* wie erwartet an. Mit $R = C_3H_7$— konnte die Wirksamkeit der Vergleichssubstanz wieder erreicht werden.

Die Untersuchung der physikalischen und chemischen Eigenschaften der Versuchsreihen ergab, dass die Einführung der Hydroxyl- und Oxogruppen zur Erhöhung der Wasserlöslichkeit, zur Herabsetzung des Verteilungskoeffizienten und der Oberflächenaktivität führt. Innerhalb der homologen Versuchsreihen nehmen die Wasserlöslichkeit ab, der Verteilungskoeffizient und die Oberflächenaktivität mit Verlängerung der Alkylreste *R* zu. Die Werte der Eigenschaften dieser Vergleichssubstanz werden erst bei den Versuchssubstanzen mit $R = C_3H_7$— wieder erreicht. Stärker wirksame Derivate sind wiederum schlechter wasserlöslich als die Vergleichssubstanz. Die Prüfung der chemischen Reaktivität ergab, dass der pKa-Wert der phenolischen Hydroxylgruppe durch Einführung der Hydroxyl- und Oxoreste praktisch nicht verändert wird. Die Bestimmung der Carbonylfrequenz der aromatischen Carbonylgruppe zeigte, dass die eingeführten Substituenten keinen Einfluss auf ihre Elektronendichte ausüben. Dagegen nimmt die Verseifungsgeschwindigkeit der Estergruppe bei den Hydroxy-, insbesondere aber bei den Oxoderivaten infolge ihrer Nachbargruppeneffekte sehr stark zu.

Die Einführung der Hydroxyl- und Oxogruppen in die β-Stellung der Alkylreste hat somit nicht zum Erfolg geführt. Die relativ leicht verseifbaren Ester eignen sich nicht als Konservierungsmittel für wässrige Lösungen.

3. BEATRICE BRUNNER und PETER P. SPEISER (Pharmazeutisches Institut der ETH Zürich) – *Wirkstofffreigabe aus Salbengrundlagen, unter besonderer Berücksichtigung der Lösungssalben* (BEATRICE BRUNNER)

Die Freigabe von Arzneistoffen aus Salbengrundlagen erfolgt im allgemeinen durch Diffusion, während die Penetration des freigegebenen Stoffes durch die physiologischen Bedingungen am Applikationsort beeinflusst wird. Die intakte Haut stellt für die Penetration des Wirkstoffes eine Barriere dar, während bei verletzter Haut die Aufnahme des Stoffes in die Blutbahn nicht behindert wird. Bei gestörter Funktion der Hautbarriere wird der Mechanismus der Freigabe durch den Typ der Salbengrundlage bestimmt, wobei von HIGUCHI für homogene und heterogene Lösungssalben und für Suspensionssalben verschiedene mathematische Modelle entwickelt wurden.

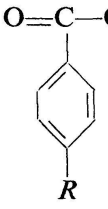
Um die Absorption von Wirkstoffen aus Salben in vivo mit Ergebnissen aus Versuchen in vitro korrelieren zu können, muss zunächst die Gültigkeit der mathematischen Modelle für die Freigabe überprüft wer-

den, bevor der Einfluss der Hautbarriere sinnvoll in vitro simuliert werden kann.

Die Freigabe von Resorzin als Wirkstoffmodell aus homogenen Lösungssalben in Phosphatpuffer von pH 5,3 wurde mit einer Diffusionsapparatur untersucht. Die Konzentration des Wirkstoffes im Freigabemedium wurde als Funktion der Zeit bestimmt. Verwendet wurden als Grundlagen Hydrogele und Lipogele sowie Gele, die beide Eigenschaften kombinieren. Innerhalb dieser einzelnen Gruppen wurde die relative Menge einzelner Bestandteile variiert.

Der Freigabemechanismus entspricht dem vereinfachten mathematischen Modell von HIGUCHI. Die Geschwindigkeit der Freigabe wird beeinflusst von der qualitativen Zusammensetzung der Salbengrundlage; sie ist für Hydrogele von der Viskosität unabhängig.

4. XAVIER PERLIA, H. BRUHIN und JAKOB BÜCHI (Pharmazeutisches Institut der ETH Zürich) – *Physikalisch-chemische Eigenschaften und lokalanästhetische Wirkung von 4-substituierten Benzoesäureestern* (XAVIER PERLIA)



R = —H, —CH_3, —C_3H_7, —CN, —NO_2, —F, —Cl, —Br, —I, —OH, —OCH_3, —OC_2H_5, —SC_2H_5, —NH_2, —$NHCH_3$, —NHC_2H_5

Von verschiedenen 4-substituierten Benzoesäure-diäthylamino-äthylestern bzw. deren Hydrochloriden wurden die pKa-Werte, das Trübungs-pH, die Wasserlöslichkeit, die Lipoidlöslichkeit bzw. der Verteilungskoeffizient, die Oberflächenaktivität und die Adsorption an Kohle bestimmt. Des weiteren wurden die Carbonylfrequenzen, die Verseifungsgeschwindigkeit und die Eiweissbindung ermittelt. Die Eigenschaften, welche beim Antransport zum Wirkort eine Rolle spielen, variieren für die einzelnen Derivate nicht stark. Zwischen der Wasserlöslichkeit, dem Verteilungskoeffizienten sowie der Oberflächenaktivität einerseits und dem Trübungs-pH anderseits bestehen gesicherte Korrelationen, hingegen sind überhaupt keine zwischen letzterem und der Adsorbierbarkeit vorhanden. Auch zwischen diesen Eigenschaften und der Wirkung sind keine Beziehungen feststellbar. Hingegen beeinflussen die 4-Substituenten die Reaktivität der Carbonylgruppe; zwischen den σ-Werten sowie dem Eiweissbindungsvermögen und der Wirkung sind gesicherte Korrelationen vorhanden. In dieser Reihe scheint demnach die Elektronenverteilung für die lokalanästhetische Wirkung von Bedeutung zu sein.

5. A. WANKMÜLLER – *Das Pharmaziestudium an der Universität Zürich von 1833–1850*

6. JOBST B. MIELCK (z.Z. Pharmazeutisches Institut der ETH Zürich) und EDWARD R. GARRETT (College of Pharmacy, University of Florida, Gainesville, FL 32601, USA) – *Wachstumskinetik von Mikroorganismen unter dem Einfluss von Hemmstoffen am Beispiel der Wirkung von Spectinomycin auf Escherichia coli* (JOBST B. MIELCK)

Wirkungsmechanismen von Antibiotika werden meist in zellfreien Extrakten aus Bakterienkulturen untersucht. Als Mass für die Wirkungsintensität derselben Substanz gegen einen Mikroorganismus dient üblicherweise die «minimale Hemmkonzentration». Die Extrapolation solcher Daten auf andere Konzentrationsbereiche des Wirkstoffes, die Beschreibung des zeitlichen Ablaufes der Wirkung und die Kombination dieser Informationen mit Befunden aus zellfreien Extrakten über den Wirkungsmechanismus ist unsicher.

Am Beispiel des Antibiotikums Spectinomycin wird ein einfaches, von GARRETT entwickeltes pharmakokinetisches Modell demonstriert, mit dessen Hilfe sowohl qualitative wie quantitative Aussagen über die antibakterielle Wirkung möglich sind.

Die Geschwindigkeitskonstante k_{app} der logarithmischen Wachstumsphase von Escherichia coli *B/r* ergibt sich aus der Beziehung

$$N = N_0 \exp(k_{app} t)$$

wobei N_0 die extrapolierte Anzahl Organismen zur Zeit $t = 0$ ist. In reinem Nährmedium setzt man $k_{app} = k_0$. Nach Zusatz von Spectinomycin zur wachsenden Kultur während der logarithmischen Phase wird k_{app} kontinuierlich verringert, bis ein neuer stationärer Zustand erreicht ist. Wird die Konstante k_{app} als Funktion der Konzentration S des Wirkstoffes im Nährmedium bestimmt, ergibt sich nach Erreichen des stationären Zustandes eine lineare Beziehung:

$$k_{app} = k_0 — k_s S$$

Die Konstante k_s ist ein Mass für die Aktivität des Spectinomycins unter den gewählten Testbedingungen.

Der Einfluss einer Reihe von Faktoren, wie z.B. Anfangskonzentration der Organismen, pH und Konzentration der Nährmedien und Erhöhung bzw. Erniedrigung der Hemmstoffkonzentration während der logarithmischen Phase, auf den Wert dieser Konstanten wurde untersucht. Aus den Resultaten kann abgeleitet werden, dass die Wirkung von Spectinomycin auf Escherichia coli im untersuchten Konzentrationsbereich bakteriostatisch, reversibel und auf das nicht protonierte Molekül beschränkt ist. Der zeitliche Ablauf der Wirkung weist auf einen «feed-back»-Mechanismus hin.

7. B. TESTA – *Considérations sur la structure d'hydrogels polyacryliques*

8. A. MACK – *Homologues naphtaléniques du* PAS

9. JAKOB BÜCHI, FRANZ MERKI und XAVIER PERLIA (Pharmazeutisches Institut der ETH Zürich) – *Das Bindungsvermögen von Lokalanästhetika an Wolle (Eiweissbindung)* (FRANZ MERKI)

In Anbetracht der dominanten Rolle makromolekularer Strukturen im Organismus muss auch für die Wechselbeziehungen der Lokalanästhetika mit ihren «Rezeptoren» eine Mitwirkung sog. hydrophober Wechselwirkungen neben solchen von ionischem Charakter ins Auge gefasst werden. Wir untersuchten deshalb das Bindungsverhalten der homologen *p*-Alkylamino-benzoesäure-diäthylamino-äthylester, der homologen 2-Alkoxy-cinchocaine sowie dreier gebräuchlicher Lokalanästhetika (Oxybuprocain, Tetracain, Paräthoxycain) an tierischer Wolle. Wir fanden innerhalb der homologen Reihen mit steigender Kettenlänge steigende Affinitätskonstanten, wobei diese Beziehungen folgender Gleichung gehorchen:

$$\log k^* = \log k^*_C + b^*. \quad [\text{Anzahl } C \text{ der Seitenkette}]$$

$$\log K = \log K_C + b. \quad [\text{Anzahl } C \text{ der Seitenkette}],$$

wobei k^* bzw. K die aus einer Darstellung nach FREUNDLICH bzw. LANGMUIR ermittelten Affinitätskonstanten bedeuten, k^*_C bzw. K_C für eine homologe Reihe charakteristische Stoffkonstanten und b^* bzw. b die Steigungskonstanten der entsprechenden Geraden sind. Pro Methylengruppe nimmt die freie Bindungsenergie um 400–500 cal/M zu.

Zwischen den Affinitätskonstanten K und den Verteilungskoeffizienten q (Puffer/Oleylalkohol) fanden wir folgende Beziehung:

$$\log K = \log K_P + a \cdot \log q,$$

wobei K_P eine für eine homologe Reihe charakteristische Stoffkonstante und a die Steigungskonstante der Regressionsgeraden bedeuten. Nicht in das postulierte Schema passt einzig das Paräthoxycain (Intracain®), welches vermutlich zufolge seiner *p*-Äthoxygruppierung einen andern Bindungsmodus aufweisen dürfte.

Da in den untersuchten homologen Reihen ausschliesslich die Länge des apolaren Substituenten verändert wurde, muss dieser auch für das unterschiedliche Bindungsverhalten innerhalb der homologen Reihen verantwortlich sein. Wir haben allen Grund, die Bindung an die Wollproteine auch auf hydrophobe Wechselwirkungen zurückzuführen.