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: 126 (1946)

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: 06.07.2025

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

15. Section de Pharmacie

Dimanche, le 8 septembre 1946

Président : Prof. Dr J. Büchi (Zurich)
Secrétaire : P.-D. Dr Kurt Münzel (Zurich)

1. P. Casparis und P. Béchert (Bern). — *Über Alkaloidglykoside.*

Alkaloidglykoside oder Glykoalkaloide kommen in der Natur nur vereinzelt vor. Lange nicht alle Alkaloide können Glykoside bilden, und im weiteren dürfte auch keine physiologische Notwendigkeit hierzu bestehen. Bisher sind nur wenige Alkaloidglykoside synthetisiert worden. Es hat sich zumeist gezeigt, dass die Wirkung des betreffenden Alkaloides hierbei nicht wesentlich verändert, zum mindesten nicht verbessert wird. Das vorliegende Material erschien den Autoren aber noch als zu mangelhaft, um daraus gültige Schlüsse ziehen zu können. Sie haben daher zunächst Glykoside des Morphins mit Bindung des Zuckers am C_3 hergestellt. Es werden in ihren physikalischen und chemischen Eigenschaften als Basen und teilweise als Salze beschrieben die azetylierten und entazetylierten Morphin-3-glykoside der d-Glukose und der d-Galaktose als Vertreter der Monoglykoside, jene der Laktose, Cellobiose und der Maltose als solche der Disaccharidglykoside und die eines Cellobiosidoglukosides, eines Morphinglykosides mit 3 Glukoseresten am Hydroxyl-3. Ausserdem wird auf ein von *E. Kühni* synthetisiertes Tetraazetyl-Codein-6-d-glukosid hingewiesen. Die bisher geprüften Morphinglykoside zeigen gegenüber dem Morphin bei der Maus einen starken Abfall der analgetischen Wirkung.

2. Tadeus Reichstein und Alfred Katz (Basel). — *Adonitoxin, das zweite kristallisierte Glykosid aus Adonis vernalis.*

Aus Adonis vernalis[1] wurde von Rosenmund und Reichstein früher ausser Cymarin[2] ein zweites, stark herzwirksames Glykosid[3] vom Smp. 263—265° isoliert. In der zu referierenden Arbeit wurde eine ver-

---

[1] Benutzt wurde rohe « Adovernsubstanz », die von der Firma F. Hoffmann-La Roche auch für die folgenden Versuche freundlichst zur Verfügung gestellt wurde. Es sei auch hier der verbindlichste Dank dafür ausgesprochen.
[2] *T. Reichstein, H. Rosenmund,* Pharmac. Acta Helv. **15,** 150 (1940).
[3] *H. Rosenmund, T. Reichstein,* ibid. **17,** 176 (1942).

einfachte Aufarbeitungsmethode angewandt, so dass sich grössere Mengen des Glykosides ohne Chromatographie und in besserer Ausbeute kristallin gewinnen liessen. Es wurde festgestellt, dass es sich um ein einheitliches, bisher unbekanntes Glykosid handelt, das offenbar für Adonis vernalis typisch ist und das daher « Adonitoxin » genannt wurde. Nach Versuchen von Herrn Dr. Chen[1] erwies es sich am Frosch als toxischer als Cymarin; an der Katze war es merklich weniger toxisch. In seiner chemischen Zusammensetzung und in seinen Eigenschaften ist Adonitoxin dem Convallatoxin sehr ähnlich und ist davon wahrscheinlich ein Isomeres. Die Analysenresultate des Glykosides, seiner Derivate und Abbauprodukte sprechen dafür, dass ihm höchstwahrscheinlich die Bruttoformel $C_{29}H_{42}O_{10}$ zukommt ($C_{29}H_{42}O_{11}$ ist nicht ausgeschlossen, aber weniger wahrscheinlich). Adonitoxin enthält wie Convallatoxin als Zuckerkomponente l-Rhamnose und besitzt ebenfalls eine Aldehydgruppe (vermutlich an C-10). Durch den Vergleich geeigneter Derivate beider Glykoside lassen sie sich jedoch eindeutig voneinander unterscheiden.

3. Tadeus Reichstein (Basel) und Heinrich Schwarz (St. Gallen). — *Cheirotoxin, ein herzwirksames Glykosid aus Cheiranthus Cheiri, Goldlacksamen.*

Die typische, digitalisähnliche Herzwirkung von Extrakten aus Goldlacksamen wurde erstmals um die Jahrhundertwende von elsässischen Forschern erwähnt. In späteren Arbeiten gelang es, solche Extrakte zu reinigen, ohne dass aber der wirksame Inhaltstoff kristallisiert werden konnte.

Da aus der Wirkung der Extrakte das Vorhandensein von Stoffen mit der Struktur der Digitalis-, resp. Strophantusglykoside zu vermuten war, wurde bei der Aufarbeitung auf schonendste Behandlung Wert gelegt. Speziell wurde die Anwendung von Säuren und Basen möglichst vermieden.

Die mit Petroläther entfetteten Samen wurden mit verdünntem Methanol ausgezogen, der Extrakt mit neutral gewaschenem Bleihydroxyd von gewissen Ballaststoffen befreit und nach starker Konzentration und Reinigung mit Äther mit einem Chloroform-Alkoholgemisch ausgeschüttelt. Die Hauptmenge der Wirkstoffe ging hierbei in die Chloroform-Alkoholphase. Da das Rohglykosidgemisch nicht kristallisiert werden konnte, wurde es azetyliert und das Azetatgemisch chromatographisch getrennt. Eines der sieben kristallisierten Azetate gab eine positive Legalreaktion, welche für Stoffe vom Digitalis-Strophanthusglykosidtypus charakteristisch ist. Dieses Azetat wurde schonend verseift; es gelang auf diese Weise ein stark herzaktives Glykosid (Froschtoxicität 2000—2500 FD./mg) in einer Aus-

[1] Herr Dr. *K. K. Chen*, Indianapolis, hatte die grosse Freundlichkeit, diese Prüfungen durchzuführen, wofür ihm auch hier bestens gedankt sei.

beute von 0,015 % (auf ganze Samen bezogen) zu erhalten. Wir nannten den Stoff *Cheirotoxin.* Er zeigte einen Smp. von 210—211 ° und eine spezifische Drehung von $[\alpha]_D^{20} = -17{,}2\,°$.

Der Abbau mit Azeton-Salzsäure gab als Aglukon Strophanthidin und eine Glucosazon liefernde Hexose, bei der es sich wahrscheinlich um Glukose handelt. Als weiterer Zucker, der wie die erwähnte Hexose nicht rein isoliert werden konnte, der aber auch keine genügenden Mengen eines Derivates lieferte, wurde aus den Analysenwerten von Cheirotoxin und seiner Derivate eine Pentose oder Methylpentose berechnet.

Nach seinen Analysenwerten hat Cheirotoxin die Formel $C_{35}H_{52}O_{15}$, resp. $C_{34}H_{50}O_{15}$, stellt also ein Diglykosid des Strophanthidins dar.

Da die Herzwirksamkeit des Cheirotoxins im Verhältnis zur Ausbeute viel zu gering ist, besteht große Wahrscheinlichkeit, daß noch andere herzaktive Stoffe vorhanden sind, deren Isolierung aber nicht gelang.

4. Tadeus Reichstein und E. Steinegger (Basel). — *Abbau von Glukosiden mit Chromsäure.*

Die Spaltung von Steringlykosiden lässt sich meist nur unter Bedingungen ausführen, unter denen empfindliche Aglukone unerwünschte Veränderungen erleiden. Es schien deshalb den Autoren von Interesse, zu versuchen, ob sich die Entfernung des Zuckers aus dem Glykosid statt durch Hydrolyse durch oxydativen Abbau bewerkstelligen lasse. Nach *Huebner, Lohmar, Dimler, Moore und Link*[1] gelingt es, Glukuronide mit HJO_4 zum Formiat abzubauen. Da bei Glukosiden ein so weit gehender Abbau nicht eintritt, scheint die endständige Carboxylgruppe den Abbau erst zu ermöglichen. Bei eigenen Oxydationsversuchen an β-Cholestanyl-(3β)-*d*-glucosid-<1.5>, sowie β-Androstanyl-(3β)-*d*-glucosid-<1.5> mit CrO_3 in Eisessig, die wohl zuerst zur Bildung von Uroniden oder den bei der Oxydation von Uroniden entstehenden Zwischenprodukten führt, gelang es den Autoren tatsächlich, neben den Ketonen Cholestanon-(3) und Androstandion-(3,17) und den Aglukonen in geringen Mengen die entsprechenden Formiate zu fassen. Da auf diese Weise aber Gemische verschiedener Körper entstehen, wurde das Verfahren zur praktischen Verwertbarkeit so abgeändert, dass ein einheitliches Reaktionsprodukt erhalten wird: Oxydation des Glukosides mit CrO_3 in Eisessig, alkalische Hydrolyse, Trennung in Neutralstoffe und Säuren, Nachoxydation der Neutralkörper mit CrO_3. Auf diese Weise liessen sich aus β-Androstanyl-(3β)-*d*-glucosid-<1.5> 50 % d. Th. an reinem Androstandion-(3,17) gewinnen.

---

[1] *C. F. Huebner, R. Lohmar, R. J. Dimler, S. Moore, K. P. Link,* Journ. Biol. Chem. **159**, 503 (1945).

5. Marcel Nicolet (Genève). — *Considérations sur les mélanges à points eutectiques bas.*

Nous proposons d'utiliser, pour la détermination des points eutectiques des mélanges de deux corps A et B (type menthol-camphre), les courbes de sublimation et de vaporisation.

En effet, la courbe de sublimation représente aussi la courbe des tensions de vapeur d'une solution en équilibre avec le solvant solide. En prolongeant sur la gauche la courbe de vaporisation d'un corps A, dans la région correspondant à la surfusion, nous pouvons déduire la tension de vapeur p du corps A surfondu, et pour la même température, sur la courbe de sublimation, la tension de vapeur p' du corps A solide en équilibre avec sa phase liquide additionnée d'un corps B. Nous pouvons alors déterminer une série de rapports p'/p en fonction de T, puis utiliser ces valeurs pour construire une courbe p'/p en fonction de T. Nous traçons de même pour le corps B une courbe P'/P en fonction T. Nous établissons enfin la courbe p'/p + P'/P en fonction de T, dont l'intersection avec la droite d'ordonnée 1, parallèle à l'axe des abscisses, donne le point eutectique en vertu de la relation p'/p + P'/P = 1, déduite des équations p'/p = n/n + N et P'/P = N/n + N.

Les avantages qui résultent de ce procédé sont que la chaleur de fusion et ses variations n'interviennent pas et qu'il en est de même pour les cas d'associations moléculaires entre molécules d'un même corps, puisque ces influences sont compensées dans la courbe elle-même.

Par contre les associations moléculaires entre molécules d'espèces différentes se traduisent par une valeur plus basse du point eutectique expérimental.

6. Jakob Büchi, P. Labhart (Zürich) und L. Ragaz (Bern). — *Über lokalanästhetisch wirksame Derivate der Pyridin-4-karbonsäure.*

In einer kurzen Einleitung gab der Referent einen Überblick über die chemischen Körperklassen, in denen bisher lokalanästhetisch wirksame Verbindungen gefunden wurden, und wandte sich dann der Besprechung der wichtigsten arzneimittelsynthetischen Arbeiten zu, welche sich mit der Variation der Karbonsäure-Komponente in der wichtigen Gruppe der Ester aliphatischer und heterocyclischer Aminoalkohole befassten. Bei den heterocyclischen, stickstoffhaltigen Karbonsäureestern ergab das Literaturstudium, dass die Pyridin-4-karbonsäure-Derivate bisher noch nicht durchgearbeitet wurden. Zum Zwecke der Auffindung lokalanästhetisch wirkender Stoffe und um weiteres Unterlagenmaterial für das Studium der Zusammenhänge zwischen chemischer Konstitution und Wirkung zu beschaffen, wurden in Anlehnung an Novocain, 2-Butoxy-Novocain und Percain als Vorbilder die nachfolgenden Gruppen von Estern und Amiden der Pyridin-4-karbonsäure durch P. Labhart synthetisiert:

I. Pyridin-4-karbonsäure-dialkylaminoalkyl-ester (HCl).
II. Pyridin-4-karbonsäure-dialkylalkylen-diamide (HCl).
III. 2-Alkoxy-pyridin-4-karbonsäure-dialkylaminoalkyl-ester (HCl).
IV. 2-Alkoxy-pyridin-4-karbonsäure-dialkylalkylen-diamide (HCl).
V. 2,6-Dialkoxy-pyridin-4-karbonsäure-dialkylaminoalkyl-ester (HCl).
VI. 2,6-Dialkoxy-pyridin-4-karbonsäure-dialkylalkylen-diamide (HCl).

Die Synthese der *Pyridin-4-karbonsäure-Derivate* erfolgte ausgehend von Pyridin über 4-Aethylpyridin zur Pyridin-4-karbonsäure, dessen Säurechlorid mit Aminoalkoholen, resp. Diaminen zur Reaktion gebracht wurden. Die *2-Alkoxy-pyridin-4-karbonsäure-Derivate* gewannen wir aus 2,6-Dichlorpyridin-4-karbonsäure, die über 2-Chlorpyridin-4-karbonsäure mit Natriumalkoholaten die 2-Alkoxy-pyridin-4-karbonsäure liefert. Auch in dieser Reihe wurden die Ester(III) und Amide(IV) über das Säurechlorid bereitet. Die *2,6-Dialkoxy-pyridin-4-karbonsäure-Derivate* stellten wir aus dem Zitronensäureamid über Zitrazinsäure, 2,6-Dichlor-pyridin-4-karbonsäure und aus deren Säurechloriden her.

Die *pharmakologische Prüfung* der verschiedenen Derivate durch L. Ragaz ergab, dass die Ester-Gruppe I weder Oberflächen- noch Leitungs-Anästhesie zu erzeugen vermag; erst bei der Amid-Gruppe II beginnt sich eine geringe Schleimhaut-Wirkung abzuzeichnen. Bei den Mono-alkoxy-estern III, insbesondere aber den entsprechenden Amiden IV verstärkt sich die Wirkung, um bei den Di-alkoxy-estern V und vor allem den Di-alkoxy-amiden VI erheblich über diejenige der Vergleichssubstanzen Cocain und Novocain anzusteigen. Als am stärksten wirksam erwiesen sich die 2,6-Di-propyloxy- und die 2,6-Di-butoxy-pyridin-4-karbonsäure-diäthyläthylen-diamid-Chlorhydrate. Leider zeigen sie eine zu starke Gewebsreizung, so dass auf ihre klinische Auswertung verzichtet werden muss.

Die hergestellten Ester und Amide stellen ein vorzügliches Unterlagenmaterial dar, um die wichtigsten *physikalisch-chemischen Eigenschaften* der neuen Körpergruppen bestimmen zu können. Sie sollen zur Abklärung einiger Zusammenhänge zwischen chemischer Konstitution, physikalisch-chemischer Eigenschaften und pharmakologischer Wirkung beigezogen werden.

7. Hans Flück (Zürich) und Werner Friedrich Fehlmann (Schaffhausen). — *Über die Trocknung von Umbelliferenwurzeln.*

Es wurden die pharmazeutisch wichtigen Vorgänge bei der Trocknung der drei offizinellen Umbelliferenwurzeln Rad. Angelicae, Rad. Levistici und Rad. Pimpinellae untersucht und besonders das quantitative und qualitative Verhalten des ätherischen Öles in diesen drei Drogen während der Trocknung verfolgt. Die histologische Loka-

lisation der Sekretbehälter liess dabei erwarten, dass das Öl in ihnen weitgehend gegen äussere Einflüsse geschützt sei. Die Versuche ergaben folgendes:

1. *Zeitlicher Ablauf der Trocknung:* Wenn die Wurzeln nicht vor der Trocknung abgetötet werden, können zwei Phasen im Trocknungsverlauf unterschieden werden: *a)* die *Welkungsperiode,* während welcher der Amid-N abnimmt, während der Gehalt an ätherischem Öl zunimmt, wobei es sich um postmortale, nekrobiotische Stoffwechselprozesse handelt. *b)* die *Austrocknungsperiode*, während welcher die N-verbindungen sich wenig verändern und das ätherische Öl erheblich abnimmt. Die Abnahme wird in erster Linie durch Verdampfung (Wasserdampfdestillation) verursacht. — 2. *Temperatureinfluss:* Bis 50 ° wird die Trocknungsgeschwindigkeit etwas beschleunigt und der Gehalt an ätherischem Öl und dessen Zusammensetzung nur wenig beeinflusst. Über 50 ° und besonders bei 100 ° verdampft das ätherische Öl stark. Gleichzeitig werden neue, andersartige, wasserdampfflüchtige Bestandteile gebildet, die indessen therapeutisch belanglos sind, jedoch einen relativ hohen Gehalt an genuinem ätherischem Öl vortäuschen. — 3. Trocknung an der *Sonne* bewirkt bei allen drei Drogen grössere ätherisch Ölgehalte als Trocknung am Schatten. — 4. *Sauerstoff* wirkt immer zerstörend auf das ätherische Öl. Indessen treten nur bei Trocknung in reiner O_2-Atmosphäre erhebliche Verluste an ätherischem Öl ein, während atmosphärische Luft das ätherische Öl in den Umbelliferenwurzeln während der Trocknung nur sehr unbedeutend angreift. Am besten bleibt das ätherische Öl bei der Trocknung im N_2-Strom erhalten. — 5. Jede *Öffnung der Wurzeln* (Längsspaltung oder Querscheiben) bewirkt erhebliche Wirkstoffverluste. — 6. *Fermentierung* bewirkt qualitative Veränderung und teilweisen Verlust des ätherischen Öles, während Stabilisation in heissem Wasser das ätherische Öl in genuinem Zustande und mit nur sehr geringen Verlusten zu konservieren erlaubt. — 7. Bei allen untersuchten Trocknungsarten treten gegenüber der Frischdroge mehr oder weniger grosse Verluste an ätherischem Öl auf.

8. Roger Freudweiler (Lausanne). — *A propos des solutions injectables de vitamine C.*

Il convient, dans les solutions injectables de vitamine C, de maintenir, dans toute la mesure du possible, l'acide 1-ascorbique sous sa forme réduite. Les agents d'oxydation et d'autres facteurs concourent à l'instabilité de cette vitamine. Sieffert notamment, a attiré récemment l'attention sur l'influence des catalyseurs d'oxydation, cédés par le matériel utilisé, et sur l'importance du potentiel d'oxydation de l'eau employée pour la préparation des solutions. Le but de la présente communication est de faire part des résultats obtenus avec des solutions injectables, pour la préparation desquelles diverses variantes ont

été appliquées, afin d'établir si, dans ces conditions d'ordre pratique, une différence appréciable dans la teneur en vitamine C pouvait être attribuée aux catalyseurs d'oxydation dus à l'eau mono ou bidistillée, au matériel de filtration ou à toute autre raison. Les essais comparatifs ont montré la grande stabilité des séries de solutions pour lesquelles toutes les précautions avaient été prises en vue du maintien de l'intégrité de la vitamine C. Les résultats détaillés, établis sur une durée prolongée, feront l'objet d'une publication ultérieure.

9. Hans Lehner (Bern). — *Herstellung von Augensalben.*

Bis vor kurzem wurde bei der Herstellung von Salben überhaupt und bei Augensalben im speziellen ein wesentlicher Punkt, die Wirkungsbereitschaft des inkorporierten Arzneistoffes, vernachlässigt. Die Gesamtwirksamkeit eines Salbenpräparates ist bedingt durch die Form, in welcher der Arzneistoff vorliegt und durch die Art der Salbengrundlage. Zur Erzielung einer maximalen Wirksamkeit ist es notwendig, dem Arzneistoff eine möglichst grosse Oberfläche zu geben. Im Idealfalle würde der Arzneistoff als ölige Lösung vorliegen. In den meisten Fällen kann dieses Ziel nicht erreicht werden infolge mangelnder Löslichkeit. Es ist deswegen verfehlt, Alkaloidaugensalben herstellen zu wollen, indem man die Alkaloidbasen durch Anwendung von Wärme in einer Fettgrundlage löst. Es resultieren dabei übersättigte Lösungen, die zum Auskristallisieren neigen. In vielen Fällen können durch Anwendung einer Emulsionssalbengrundlage die Alkaloidsalze verwendet werden. Ein besonderer Fall liegt vor bei der Verarbeitung unlöslicher Arzneistoffe, wie z. B. Quecksilberoxyd, Zinkoxyd usw. Es ist nicht angängig, kolloidale, wässerige Lösungen dieser Substanzen in eine Emulgatorgrundlage zu verarbeiten, da man schlecht haltbare Präparate erhält infolge Alterung der Schutzkolloide. Eine Lösung des Problems wurde gefunden, indem man die fraglichen Arzneistoffe als feindisperse Fällung in der Salbengrundlage selber entstehen lässt, wodurch die feinen Partikel in statu nascendi an die Fettgrundlage adsorbiert und somit fixiert werden. Der Hauptteil des Wirkstoffes wird auf diese Weise als lipoidlösliches Kolloid erhalten, das sich in organischen Lösungsmitteln zu Organosolen löst. Es wurde im Agarplattenversuch nachgewiesen, dass diese Präparate gegenüber bisher gebräuchlichen deutlich besser wirken. Emulsionssalben mit einem Wassergehalt von mindestens 25 % ergeben bessere Wirkung als reine Fettgrundlagen. Das Optimum wurde bei einem Wassergehalt von 50 % gefunden. Die Wasserphase kann aber, ohne dass das Präparat eine Wirkungsabnahme erfährt, durch kalt inkorporiertes, mineralisches oder vegetabilisches Öl ersetzt werden. Wird das Öl aber mit den Fetten zusammengeschmolzen, so verhält sich das Gesamtpräparat, wie wenn eine reine Fettgrundlage Verwendung gefunden hätte.

10. Willi Märki (Bern). — *Analyse von Augensalben.*

Als Spezialpräparate fabrizierte Augensalben müssen in genügend umfassender Weise chemisch und physikalisch geprüft werden können, einige hiefür ausgearbeitete Methoden werden dargelegt.

Die mikroskopische Prüfung erstreckt sich auf die Feststellung der Abwesenheit rekristallisierter Wirkstoffe oder Fremdkörper wie auch auf die Beurteilung der Einheitlichkeit der Salbengrundlage überhaupt. Die Teilchengrösse der festen Wirkstoffe, wie sie in den Suspensionssalben vorliegen und diejenige der emulgierten Wasserphase wird in gleicher Weise geprüft. Der Dispersitätsgrad der Wirkstoffe der Suspensionssalben wird durch Beurteilung der Beständigkeit einer Ätherlösung der Salbe kontrolliert.

Für die Wasserbestimmung der Salben wurde die Destillationsmethode nach Pritzker und Jungkunz gewählt. Daneben wurde eine Mikromethode entworfen, die darauf beruht, dass die Verdünnung einer der Salbe zugesetzten konzentrierten Salzlösung durch das in der Salbe enthaltene Wasser bestimmt wird, woraus dann mit Hilfe einer Formel der Wassergehalt der Salbe errechnet werden kann. Die Methode gestattet, mit weniger als 1 g Salbe auszukommen.

Die spezielle Besprechung der einzelnen Salbentypen behandelt hauptsächlich deren Gehaltsbestimmung. Es werden nachstehende Gehaltsbestimmungen besprochen:

Salbentyp:	Methode:
Ungt. Hydrargyri oxyd. flav.	Lösung in Salpetersäure und rhodanometrische Titration
Ungt. Hydrargyri albi	Jodometrische Bestimmung nach Reduktion des Quecksilbers mit Formaldehyd
Ungt. Zinci oxydati und Ungt. Zinci sulfurici	Gravimetrische Bestimmung nach Fällung mit Ammonphosphat
Ungt. Atropini sulf. und Ungt. Scopolamini hydrobrom.	Heisse Extraktion der Alkaloide mit saurem Wasser und massanalytische Bestimmung nach Reinigung. Identifizierung durch Schmelzpunkt als Goldchloriddoppelsalz
Ungt. sulfamidatum	Titration mit Natriumnitrit, Endpunkt durch Tüpfeln
Ungt. Bismoformii	Extraktion der Fettphase am Rückflusskühler und Wägung des unlöslichen Rückstandes.

11. André Girardet et Elie Pouterman (Lausanne). — *Quelques observations concernant la pommade au sous-acétate de plomb.*

La pommade au sous-acétate de plomb Ph. H. V. se colore en jaune

à l'air, en peu de temps, tandis qu'en absence d'air à la lumière, elle se colore en gris.

L'étude de ce fait a permis de constater qu'il s'agit de deux phénomènes différents mais tous les deux provoqués par le sous-acétate basique de plomb ou plus particulièrement par l'hydroxyde de plomb. D'une part, ce corps est déshydraté et donne naissance à un dérivé jaune qui catalyse l'oxydation des impuretés de la vaseline blanche avec formation de produits d'oxydation également colorés en jaune.

En l'absence d'air, il est d'autre part réduit sous l'effet de la lumière, le gris couvrant alors la teinte jaune.

Une vaseline traitée préalablement par l'hydroxyde de plomb à 100—150 ° C, puis chromatographiée sur une colonne d'alumine, reste stable en présence de sous-acétate de plomb. On arrive à peu près au même résultat en chromatographiant la vaseline blanche en solution dans l'éther de pétrole, avant de l'employer pour faire la pommade.

Certaines vaselines sont suffisamment pures pour ne se colorer que très lentement ; conservées longtemps en présence de l'air, elles sont plus sensibles à l'action de l'hydroxyde de plomb.

12. Kurt Münzel (Baden). — *Zinköl mit Kalkwasser.*

Die Herstellung des dermatologischen Rezeptes

Rp!	Zinci oxydati	(= ZnO)	Zinköl
	Olei alicuius	(= O)	
	Calcii hydrici soluti $\overline{aa}$	(= W)	Kalkwasser,

wobei als Ölphase Leinöl, Olivenöl, neutralisiertes Olivenöl, Lebertran, Mandelöl, Arachisöl und Paraffinöl untersucht wurden, kann oft unter W-ausscheidung misslingen oder durch Agglomeration von ZnO zu kleinen Klumpen als nicht lege artis zubereitet gelten. Diese Erscheinungen hängen davon ab, ob einerseits ZnO zuerst mit O oder W benetzt wird und/oder ob anderseits Kalziumoleat, entstanden aus dem Kalziumhydroxyd in W mit der Ölsäure in O, unter Mithilfe noch anderer hydrophiler Ölbestandteile einen die W/O-Phasenverteilung vollständig stabilisierenden Film zu bilden vermag. ZnO, zuerst mit W benetzt, betätigt sich als fester O/W-Emulgator und wirkt antagonistisch zum W/O-Emulgator Kalziumoleat. Wird ZnO jedoch zuerst mit O benetzt, bildet sich um die ZnO-Teilchen eine adsorbierte, orientierte Hülle aus polaren Verbindungen (z. B. Ölsäure), wobei die hydrophilen Gruppen gegen das ZnO-Teilchen, die oleophilen gegen O gerichtet sind. Diese Lyosorptionshülle erschwert oder verhindert die Benetzung mit W. Von den Herstellungsmöglichkeiten des Rezeptes:

I. (ZnO + W) + O oder

II. (ZnO + O) + W

ist deshalb II vorzuziehen. — Nach II hergestellt, ergeben aber nur Leinöl und Lebertran befriedigende Produkte. Für die andern « Öle »

ist Verstärkung der Filmbildung durch Zusatz eines W/O-Emulgators notwendig. Bewährt haben sich Glyzerin-mono-ölsäure-ester (Monoolein) und Adeps Lanae (z. B. 5 % von O). — Die Konsistenz der mit Hilfe dieser Emulgatoren hergestellten Produkte ist aber je nach « Öl » cremeartig (Leinöl, Lebertran), dickflüssig (Mandelöl) oder gutfliessend. Bei den letzten beiden Konsistenzarten sedimentiert das in O dispergierte W und ZnO, da beide spezifisch schwerer sind als O. Um diese Sedimentation zu verhindern, ist die Konsistenz des ganzen Systems zu erhöhen durch Bildung grösserer Lyosorptionshüllen um ZnO und eines starken Emulgatorfilmes. Beide Forderungen können gleichzeitig erfüllt werden durch Zusatz von Zetylalkohol zusammen mit Ölsäure (z. B. je 3—5 % von O) zu O; es entsteht ein W/O stabilisierender « Komplex »film Zetylalkohol-Kalziumoleat, ähnlich den bei den «abwaschbaren» Salben gebildeten O/W stabilisierenden « Komplex »filmen Zetylalkohol—hydrophiles Netzmittel.

13. Louis Fauconnet (Lausanne). — *Pharmacologie de la Valériane.*

La Valériane est un remède populaire, utilisé aussi par les médecins de l'antiquité, du moyen âge et de nos jours, contre des maux divers. Des avis nombreux et divers ont été exprimés sur ses principes actifs et sur leur valeur. Après avoir étudié la biologie de la plante et son incidence sur les caractéristiques de la drogue (voir Section de botanique), j'ai mis au point une méthode d'analyse et de dosage biologique de la Valériane sur le poisson rouge (Carassius auratus) ou Cyprin doré ; la précision est satisfaisante (20 %).

La teinture préparée à partir de racine fraîche selon la Pharmacopée helvétique V (alcoolature stabilisée) est une des préparations les plus sédatives et les moins toxiques. Son action est due pour les ⅔ environ à l'extrait sec qu'elle contient, pour les ⅓ à des substances volatiles qu'on ne retrouve pas intégralement dans l'essence.

Les corps chimiques qui ont été jusqu'ici identifiés dans la drogue et ses préparations ne suffisent pas à expliquer l'action de la teinture ; il doit en exister d'autres encore inconnus. Les expériences effectuées permettent de distinguer dans la racine fraîche de Valériane quatre groupes de substances actives sur le Cyprin doré :

1° Un paralysant de la respiration, liposoluble, peu ou pas volatil, thermolabile.

2° Un narcotique stupéfiant, liposoluble et volatil, qui passe dans l'essence, thermostable.

3° Un narcotique stupéfiant, liposoluble, non volatil, stable dans l'alcool bouillant, mais détruit par cuisson prolongée dans l'eau.

4° Un sédatif faiblement narcotique, hydrosoluble, non volatil, lentement thermolabile dans l'alcool bouillant, mais détruit par l'eau bouillante, altéré par les enzymes de la drogue fraîche.

L'hypothèse de ces quatre groupes de principes actifs permet d'interpréter et de coordonner les observations souvent contradictoires des auteurs qui ont étudié l'action pharmacologique de la Valériane et des préparations qui en dérivent.

14. André Mirimanoff et L. Sieffert (Genève). — *L'oxydation catalytique de l'acide ascorbique en solution aqueuse en présence de moisissures.*

L'un de nous [1], en étudiant l'oxydation catalytique de solutions aqueuses d'acide ascorbique, avait observé que le développement spontané de moisissures au sein de ces solutions exerçait une action freinatrice — voire même empêchante — sur l'oxydation de la vitamine C.

Au cours du présent travail, nous nous sommes efforcés de préciser le mécanisme de ce phénomène.

Il convient en premier lieu d'établir un milieu favorable au développement des moisissures et contenant un minimum de catalyseurs d'oxydation. Les milieux liquides classiques ne conviennent pas, en raison des éléments minéraux qui favorisent l'oxydation de la vitamine C et du sucre dont les produits de dégradation, acides, faussent les conditions d'expériences (on sait que l'abaissement du pH peut retarder à lui seul l'oxydation de l'acide ascorbique).

Après de nombreux essais, nous avons choisi une infusion végétale (tilleul) en ayant recours à Penicillium expansum comme champignon, en observant des conditions rigoureusement standardisées.

Après avoir confirmé, dans ces nouvelles conditions, l'action conservatrice du champignon, nous avons fait les observations suivantes :

1. L'arrêt de l'oxydation n'est pas imputable à une synthèse de l'acide ascorbique par le champignon, même en présence de sucre.
2. Le phénomène n'est pas causé par un abaissement du pH.
3. Si l'on ensemence le milieu de culture-infusion (V gouttes de suspension de spores dans 1000 cm^3) au moyen de P. expansum et que l'on filtre stérilement le liquide sous-mycélien au bout de vingt jours, on constate que l'addition de 1 cm^3 de ce liquide à une solution aqueuse d'acide ascorbique (0,05 %) provoque un retard très net à l'oxydation. L'addition de liquide sous-mycélien jeune (six jours) est inopérante.
4. L'action retardatrice n'est pas provoquée par le seul P. expansum ; P. glaucum, Aspergillus niger et une levure du genre Torulopsis exercent une influence analogue.

Discussion :

Les points n°s 3 et 4 impliquent l'élaboration par le champignon d'une ou de plusieurs substances antioxydantes sur la nature desquelles

[1] *Sieffert L.*, Pharm. Acta Helv. **20**, 270—273 (1945).

nous ne sommes pas renseignés, mais qui peuvent être communes à un ensemble de microrganismes.

Il n'est pas exclu, cependant, que les moisissures utilisent, pour leur croissance, des éléments inorganiques à l'état de trace, éléments susceptibles de jouer le rôle de catalyseurs d'oxydation pour l'acide ascorbique. Cette compétition entre le microrganisme et la vitamine C peut expliquer à elle seule le phénomène fondamental à la base de ces recherches. Des essais actuellement en cours s'appliquent à vérifier cette dernière hypothèse.

15. Hans Rosenmund (Zürich). — *Zur biologischen Bestimmung der oestrogenen Hormone.*

An Hand von Dosiswirkungskurven wird gezeigt, dass die oestrogene Wirksamkeit von Oestron, Oestradiol und Oestriol bei der kastrierten Ratte jahreszeitlichen Schwankungen unterliegt. Im Winter und Frühjahr waren während der Beobachtungsperiode 1944—1945 grössere Mengen Wirkstoff notwendig, um bei allen Tieren Oestrus zu erzeugen, als im Sommer und Herbst. Anderseits wirkten im Winter niedere Dosen prozentual bei mehr Tieren oestrogen als im Sommer. Möglicherweise waren Strahlungseinflüsse beim Zustandekommen dieses Phänomens mitbeteiligt. Jedenfalls zeigen Tiere, welche im Dunkeln gehalten werden, gegenüber nicht verdunkelten Vergleichstieren eine deutlich herabgesetzte Reaktionsfähigkeit. Die jahreszeitlich bedingten Schwankungen treten bei einer Austestierung auf 50 % bis 70 % positiv reagierende Tiere weniger in Erscheinung, als wenn auf 100 % austestiert wird. Von Wichtigkeit für die Austestierung ist ferner der Injektionsmodus. Um richtige Resultate zu erhalten, muss im Wirkungsoptimum der betreffenden Hormone gearbeitet werden. Dieses Optimum liegt für Oestron und Oestradiol praktisch bei 2maliger, für Oestriol bei 6maliger Unterteilung der Dosis. Hormonpräparate, welche Oestriol enthalten, sind deshalb immer mindestens 6mal unterteilt zu prüfen. Auf diese Weise verabfolgt, zeigt Oestriol eine ebenso gute Wirkung wie Oestron. Die verbreitete Angabe, dass Oestriol etwa 10mal schlechter oestrogen wirke als Oestron, beruht auf einem Irrtum. Die 6malige Unterteilung wässriger Oestriollösungen kann durch 2malige Injektion einer öligen Lösung nicht ersetzt werden. Es lassen sich auf diese Weise nur Bruchteile des vorhandenen Oestriols erfassen. Dies ist ein Hauptgrund für die grossen Diskrepanzen, welche bisher bei der biologischen Prüfung wässriger und öliger Extraktlösungen zu beobachten waren. Öl ist für Austestierungszwecke eine ungeeignete Vehikelflüssigkeit, es lässt sich vorteilhaft substituieren durch 1,2-Propan- oder 1,3-Butandiol. Diese Stoffe haben, abgesehen von ihrem grossen Lösungsvermögen für viele Ballaststoffe, den Vorteil, dass sie sich mit Wasser in jedem Verhältnis mischen lassen. Die Wirksamkeit solcher mit

Wasser verdünnter Extrakte ist eine ebensogute wie diejenige rein wässriger Hormonlösungen.

16. Bernard Glasson (Nyon). — *Le dosage d'antithrombine au laboratoire.*

1. *La méthode de dosage.* Elle est basée sur la technique classique de *Quick* [1], qui mesure le temps de coagulation. Utiliser une seringue sèche. Introduire 1 cc. d'une solution d'oxalate de Na M/10. Aspirer le sang pour atteindre les 10 cm^3 du mélange sang-oxalate. Mélanger avec précaution et centrifuger pendant 10 minutes. Simultanément, on prépare extemporanément une solution-mère de thrombine (Hoffmann-La Roche) 1 : 1000. On en fait des dilutions qui vont de 1 : 10, 1 : 20... 1 : 80 de la solution-mère. Ces dilutions sont maintenues dans la glace.

0,2 cc. de plasma oxalaté, soigneusement séparé des globules, sont placés dans une petite éprouvette, elle-même plongée dans un bain d'eau maintenu à 38°, quelques instants avant la recherche. On y ajoute 0,1 cc. de thrombine, de la dilution voulue, en déclenchant un chronomètre au moment précis où la thrombine tombe dans le tube. La thrombine est contenue dans une seringue à tuberculine munie à son extrémité d'un fil de platine. Il sert à observer l'apparition des premiers filaments du futur caillot. On maintient l'éprouvette à réaction constamment dans l'eau à 38° pendant l'expérience. Nous avons effectué nos dosages dans une cuve de verre éclairée ad hoc, afin de faciliter l'observation des filaments.

On obtient ainsi pour chaque dilution (abscisse) un temps de coagulation exprimé en secondes (ordonnée). Plus la dilution est forte, plus la sensibilité de la réaction est grande. Le taux de chaque individu est stable. La moyenne de la dilution maximale (1 : 80) est comprise entre 60-80 sec. Des expériences répétées avec le même sang, à des temps différents, ont prouvé la courbe régulière et constante du taux. Tous ces essais de laboratoire ont été faits avec la précieuse collaboration de Mlle *Kunz.*

2. *Les résultats.* Plus de quarante cas *chirurgicaux* accusent une *baisse* du taux d'antithrombine, donc un danger de thrombose accru, spécialement marqué 48 heures après l'opération. Le taux tend à se normaliser quelques jours après l'intervention.

Si nous observons, pendant les menstruations de la femme, un taux relativement constant, tel n'est pas le cas lors de l'accouchement. Après l'accouchement, le taux, dans 60 % des cas étudiés, accuse un *accroissement* marqué allant jusqu'à être plus de la moitié plus élevé que précédemment.

Après ces résultats, déjà publiés ailleurs [2], nous voulons insister

---

[1] *Quick,* Amer. J. Physiol. **116,** 535 (1936); **123,** 714 (1938).
[2] *Glasson B. et Kunz S.,* Helv. Physiol. et Pharm. Acta. 1946, sous presse.

plus particulièrement sur ceux que nous avons obtenus, grâce aux cas fournis par la Clinique médicale de Genève (Prof. Roch). En analysant des sangs dits « normaux », nous avons observé 2 à 3 cas dont le taux d'antithrombine était considérablement élevé. Il s'est vérifié qu'il s'agissait de cas d'*hypertension. Govœrts*[1] avait trouvé qu'un sérum d'hypertendu réalise une pression considérable lorsqu'on le place dans un osmomètre et en avait tiré une conclusion clinique pratique, en expliquant que cette pression osmotique élevée confère aux hypertendus une protection remarquable contre les œdèmes de stase.

Il faut mettre en parallèle ces essais de pression des protéines avec ceux que nous avons obtenus. Il est remarquable de constater cet accroissement du taux d'antithrombine allant de pair avec la pression par gramme d'albumine. Sans entrer, dans cette communication, dans des considérations cliniques, nous pouvons mettre en valeur les faits suivants :

1. Plus de vingt sangs d'hypertendus analysés présentent des valeurs d'antithrombine beaucoup plus élevées que dans le sang normal.
2. Les taux de ces sérums d'hypertendus ne présentent aucune constance. Ils marquent plutôt des fluctuations opposées au comportement normal.
3. Les taux les plus élevés coïncident avec les cas présentant une insuffisance cardiaque marquée.

Il appartient aux cliniciens de tirer les conclusions de ces observations. Nous poursuivons ces essais, dont les résultats complets, seront publiés ultérieurement.

Ont encore parlé : Anton Kælin, Bâle; Heinrich Lehmann, Bâle; Hans Mühlemann, Berne; Kurt Steiger, Berne; Irma Steiner, Bâle.

---

[1] *Govœrts P.*, Bull. Ac. Roy. Belg. **5**, 4, 161 (1924).