

# Sektion für Pharmazie

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

Objekttyp: **AssociationNews**

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

Band (Jahr): **132 (1952)**

PDF erstellt am: **12.07.2024**

## **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.

## 16. Sektion für Pharmazie

Sitzung der Schweizerischen Gesellschaft für Pharmazie

Sonntag, den 24. August 1952

*Präsident:* Prof. P. CASPARIS (Bern)

*Sekretär:* PD Dr. E. STEINEGGER (Bern)

**1.** J. BÜCHI und J. AMMANN (Zürich). – *Synthese und pharmakologische Wirkung einiger 3,5-Dioxo-pyrazolidine.*

Die Entwicklung von Arzneimitteln aus der Reihe der Pyrazolone ist in den letzten Jahrzehnten zu einem gewissen Stillstand gekommen. Dagegen ist in neuester Zeit gefunden worden, daß ein Vertreter der 3,5-Dioxo-pyrazolidin-Klasse, das 1,2-Diphenyl-4-*n*-butyl-Derivat («Butazolidin»), ähnliche pharmakologische Eigenschaften besitzt wie das Pyramidon und zudem in der Lage ist, dessen geringe Wasserlöslichkeit zu verbessern («Irgapyrin Geigy»). Da nur für wenige Vertreter der 3,5-Dioxo-pyrazolidine die pharmakologischen Eigenschaften bekannt wurden, stellten wir zahlreiche Derivate dieser Körperklasse her. Es handelte sich dabei darum, weitere Zusammenhänge zwischen der chemischen Konstitution und der Wirkung kennen zu lernen. Die durch Kondensation von disubstituierten Malonestern mit Hydrazin oder Phenylhydrazin und durch nachfolgende N-Alkylierung gewonnenen Verbindungen zeigen bei relativ geringer Toxizität gute analgetische Wirkungen, dagegen sind praktisch keine sedativen und antipyretischen Eigenschaften vorhanden. Es konnte ferner festgestellt werden, daß die Substitution in 4-Stellung die Wirkung viel grundlegender beeinflußt als eine solche in 2-Stellung. Bei geeigneter Substitution in 4-Stellung verstärkt die 1-Phenyl-Gruppe die schon vorhandene analgetische Wirkung.

**2.** P. CASPARIS und M. JACOB (Bern). – *Zur Wertbestimmung der Anthraglykosiddrogen.*

Bei der Prüfung der Frage, ob eine chemische Wertbestimmungsmethode in die Pharmakopöe aufgenommen werden kann, gilt es zunächst abzuklären, ob die bei den kolorimetrischen Methoden der Literatur übliche Oxydation der Anthrone zu Anthrachinonen quantitativ verläuft. Nur wenn dies der Fall ist, darf man ein darauf aufgebautes kolorimetrisches Verfahren als geeignet betrachten.

Es wurden von drei Paaren von Modellsubstanzen die Extinktionskurven mit einem Beckman-Quarz-Spektrophotometer aufgenommen. Als erstere wurden gewählt: Chrysazin–Chrysazin-9-anthron, Rhein–Rhein-9-anthron und Emodin–Emodin-9-anthron. Am Chrysazinanthron prüfte man die geeignetste Oxydationsmethode. Als solche erwies sich am geeignetsten Schütteln mit Luft in *n*-NaOH und zweistündiges Stehenlassen. Alle drei Anthrone wurden in dieser Weise oxydiert, wieder isoliert und die Extinktionskurve des oxydierten Anthrons aufgenommen. Wenn bei der Oxydation ausschließlich das zugeordnete Anthrachinon entstanden ist, so muß sich die Kurve mit der des letzteren decken. Dies ist nur beim Rheinanthron der Fall. Beim oxydierten Chrysazinanthron liegen Maximum und Minimum im selben Wellenlängenbereich wie beim Anthrachinon, die Extinktion ist aber geringer. Es ist also wohl zur Hauptsache, jedoch nicht ausschließlich Chrysazin entstanden, was durch Aufarbeitung einer größeren Menge des Oxydationsproduktes bestätigt wurde. Man erhielt als Hauptprodukt einen kristallinen Körper, dessen Mischschmelzpunkt mit Chrysazin keine Depression zeigte. Die Kurve des Oxydationsproduktes des Emodinanthrons deckt sich in keiner Weise mit jener des Emodins, so daß also hier größtenteils andere Oxydationsprodukte entstanden sein müssen.

Es muß nach den bisher erhaltenen Resultaten fraglich erscheinen, ob die kolorimetrische Wertbestimmung, wenigstens wenn gewisse Anthrone vorliegen, richtige Resultate liefert. (Vorläufige Mitteilung.)

**3. H. LEHNER (Bern).** – *Qualitative und quantitative Erfassung von Verunreinigungen pharmazeutischer Rohstoffe mit Hilfe der Mikrodiffusionsmethode.*

Nachweis und quantitative Bestimmung von Verunreinigungen werden oft in einer konzentrierten wässerigen Lösung des zu untersuchenden Stoffes vorgenommen. Dieses Vorgehen liefert nicht immer einwandfreie Resultate, da die Reaktionen durch die große Konzentration der gelösten Stoffe gestört werden. Oft sind die Reaktionen überhaupt nicht ausführbar. Einer quantitativen Abtrennung steht meist der große Arbeitsaufwand entgegen, insbesondere bei Serienuntersuchungen. Die Mikrodiffusionsmethode nach Conway<sup>1</sup> erlaubt die quantitative Isolierung und nachfolgende Identifizierung und Bestimmung flüchtiger Stoffe ohne große Mühe.

Es ist möglich, auf einfache Weise Essigsäure und Ameisensäure in PAS-Salzen nachzuweisen und quantitativ zu bestimmen, indem diese Säuren durch Diffusion aus schwefelsaurer Lösung von der PAS abgetrennt werden.

Der Vorteil der Methode liegt im geringen Arbeitsaufwand, der einfachen, billigen Apparatur und der Möglichkeit, große Serien von Untersuchungen in kurzer Zeit auszuführen. Dabei erlaubt sie das Ar-

---

<sup>1</sup> E. J. Conway: *Microdiffusion Analysis and Volumetric Error*, 3. Aufl., 1950. Crosby Lockwood & Son Ltd., London.

beiten mit sehr geringen Substanzmengen. Die bisher nur bei biologischen Untersuchungen in größerem Maße verwendete Methode kann bei der Untersuchung pharmazeutischer Rohstoffe oder Präparate ein wertvolles Hilfsmittel sein.

**4. F. LÜDY-TENGER (Burgdorf). – Versuche zur mikrochemischen Identifizierung einiger Pyridinderivate.**

Ausgehend von der bekannten Mikroreaktion, welche Pyridin mit 10%-Jodsäurelösung gibt, stellten wir fest, daß auch unser Reagens «Bi I»<sup>1</sup> charakteristische, rote Nadeln und Prismen mit gerader Löschung entstehen läßt.

Schon 1949, an unserer Tagung in Lausanne, konnten wir Ihnen dann im Lichtbild eine Identitätsreaktion des Nikotylamides mit «Bi I» zeigen. Inzwischen fanden wir, daß unser Reagens an Präzision gewinnt, wenn der Salzsäurezusatz um die Hälfte vergrößert wird. Das neue Reagens nennen wir «Bi I 1,5»<sup>2</sup>. Dieses ist mühelos in jeder Apotheke herstellbar. Man kann damit rasch und eindeutig Nikotylamid, Nikotinsäure, Isonikotinsäure und deren Hydrazid (Rimifon «Roche») unterscheiden. Zur Reaktion genügen Spuren abgeschabter Tablettenmassen oder einige Kriställchen Reinchemikalien oder Mikrosublimat. Da letztere hauchdünn sind, dürfen nur Spuren Reagens verwendet werden. Man gibt mit Vorteil nur 1 Öse Reagens auf einen Deckglassplitter und bedeckt damit das Mikrosublimat. Zum Nachweis der Nikotinsäure im Coramin genügten uns 15 Tropfen des Präparates<sup>3</sup>.

Schon die Mikrosublimat der erwähnten Körper haben charakteristische Formen und meßbare Winkel, worüber wir in anderem Zusammenhang berichten werden.

Mit «Bi I 1,5» entstehen aus

Nikotylamid (F=126°—128°)	Rotleuchtende Nadeln, schiefgeschnittene Prismen, langgestreckte Sechsecke mit den Winkeln 101, 132 und 127 Grad. <i>Alle löschen gerade.</i>
Nikotinsäure (F=228°—229°)	<i>Kurze, scharfkantige rote Rhomben mit stumpfem Winkel von 129 Grad. Schiefe Löschung mit 33 Grad zur Längskante.</i>
Isonikotinsäure (F=298°—300°)	<i>Längliche, scharfkantige rote Rhomben mit stumpfem Winkel von 129 Grad. Schiefe Löschung, aber 36 Grad zur Längskante.</i>
Isonikotinsäurehydrazid Rimifon «Roche» (F=166,5°—167°)	Rote, wetzsteinförmige, zu derben Agglomeraten auswachsende Kristalle.

<sup>1</sup> Lüdy-Tenger: Pharm. Acta Helvetiae 19, 388 (1944).

<sup>2</sup> Lüdy-Tenger: Mikrochemie vereinigt mit Mikrochim. Acta, Bd XXXVIII, Heft 4, 1951, S. 460, Springer, Wien.

<sup>3</sup> Ibidem, S. 463.



Da die zuletzt erwähnte Reaktion wohl genügt, um eindeutig Isonikotinsäure von ihrem Hydrazid zu unterscheiden, daneben aber nicht sehr befriedigt, haben wir nach andern Identifizierungsmöglichkeiten des Rimifons gesucht. Man bedient sich mit Vorteil der bekannten Reaktion, welche ganz allgemein *Aldehyde* mit der endständigen  $\text{NH}_2$ -Gruppe der Hydrazide geben.

Als besonders geeignet erwiesen sich *Benzaldehyd* und *Vanillin*, die beide in jeder Apotheke zur Hand sind. Die Reaktionen treten rasch ein. Die entstehenden *Benzalisonikotinsäurehydrazid* und *3-Methoxy-4-oxybenzalisonikotinsäurehydrazid*, die beide (übrigens wie Isonikotinsäurehydrazid selber auch) längst bekannt sind und bereits 1912<sup>1</sup> in der Literatur erwähnt sind, lassen sich gut charakterisieren.

Die Aldehydreaktion wird ausgeführt:

Einige Kriställchen eines festen Aldehydes werden in wenigen Tropfen Äthanol gelöst, z. B. in einem Spezialitäten-Meßgläslein. Von flüssigen Aldehyden verwendet man ein ganz kleines Tröpfchen ohne Zusatz von Äthanol. Dann gibt man zirka 1 ccm wäßrige Rimifonlösung zu und schüttelt einige Zeit, läßt dann stehen. Das kristalline Reaktionsprodukt sammelt man auf einem Papierfilterchen oder auf einer 1-cm-Glasfilternutsche «G 1». Man kristallisiert um durch Lösen der Kristalle in einer Spur Äthanol und Zugabe von Wasser.

Rimifon gibt mit

1. Benzaldehyd: Nadeln mit gerader Lösung.  $F=191^\circ-191,5^\circ$ .
2. Vanillin: Schiefgeschnittene Prismen mit gerader Lösung,  $F=222,5^\circ-224^\circ$ .

Wir haben eine ganze Reihe Aldehyde geprüft. Die Resultate werden wir gelegentlich zusammenfassend veröffentlichen. Auch *Ketone* (z. B. Azeton und Hypnon) haben wir mit Rimifon geprüft. Nach längerem Stehen entstehen mit Hypnon kristalline Ausscheidungen, während Azeton bisher nicht reagierte.

Von besonderem Interesse dürfte die *Umkehrung der Fragestellung* sein, d. h. das heute leicht zu beschaffende Isonikotinsäurehydrazid könnte zum Reagens werden, um eine ganze Reihe Aldehyde (und vielleicht auch Ketone) mikrochemisch zu identifizieren.

##### 5. J. BÜCHI und A. STREBEL (Zürich). — *Mikrosublimat* einiger Lokalanästhetika und ihre Identifizierung.

Die Vakuum-Mikrosublimation synthetischer Arzneimittel besitzt vor andern mikrochemischen Methoden den großen Vorteil, ein vorzügliches Isolierungs- und Reinigungsverfahren zu sein. Oft wird aber das Verhalten bei der Sublimation und vor allem das entstehende Kristallbild zur Identifizierung herangezogen. Die durchgeführten Unter-

---

<sup>1</sup> Meyer und Mally, Monatshefte für Chemie, Bd. XXXIII, S. 401 u. 402.

suchungen haben zum Zwecke, am Beispiel der Lokalanästhetika abzuklären, ob aus dem Kristallbild allein auf die Identität mit einem Stoff geschlossen werden darf. Der Umstand, daß verschiedene Lokalanästhetika sehr ähnliche Sublimate, daß ein Stoff Sublimate von verschiedenen Kristallformen bilden kann, oder in einem Sublimat eines einzigen Stoffes verschiedene Kristallformen (Polymorphie) auftreten können, spricht dafür, daß das Kristallbild allein eine Identifizierung nicht gestattet. Wie dies von *Eder, Haas* und *Kofler* schon an zahlreichen Arzneistoffen durchgeführt wurde, haben wir in der Gruppe der Lokalanästhetika die wichtigsten kristalloptischen Eigenschaften (Auslöschung, Schwingungsrichtungen, Achsigkeit, die Brechungsindizes usw.) bestimmt. Außerdem wurden weitere sichere Hinweise zur Identifizierung auf Grund mikrochemischer Reaktionen mit den Sublimaten gewonnen. Auch bei den dabei erhaltenen Kristallfällungen zeigte sich mit aller Deutlichkeit, daß ihre Form keine sichern Anhaltspunkte für die Identifizierung ergibt. Die besten Unterlagen ergeben die Mikroschmelzpunkte der Sublimate und Fällungen und die Mischschmelzpunkte mit den vermuteten Lokalanästhetika und ihren Derivaten.

**6. H. FLÜCK und A. BETTSCHART (Zürich).** — *Verteilungschromatographische Trennung der wichtigsten Opiumalkaloide.*

Die Opiumalkaloide lassen sich verteilungschromatographisch mit den üblichen Lösungsmitteln der Papierchromatographie (Butanol, Butanol-Eisessig, Collidin) nicht befriedigend trennen. Aus diesem Grund und im Hinblick auf eine spätere Übertragung der papierchromatographischen Verhältnisse auf Säulenverhältnisse wurde die Abhängigkeit der  $R_f$ -Werte vom  $pH$ -Wert gepufferter Papiere im Gebiete der Salzbildung der Alkaloide ( $pH$  4,1—8,7) studiert. Wenn  $m/2$  Phosphatpufferlösungen zur Vorbehandlung des Papiers dienen und mit wassergesättigtem Äther chromatographiert wird, erhält man gute Chromatogramme. Die  $R_f$ -Werte sind, wie zu erwarten, Resultanten der Dissoziationskonstanten und der Verteilungskoeffizienten. Bei gleicher Dissoziationskonstante ist der Verteilungskoeffizient ausschlaggebend und umgekehrt. Für eine gute Auftrennung von Papaverin und Narkotin ist ein saurer  $pH$ -Wert notwendig ( $pH$  4,1); die übrigen Alkaloide trennen sich in alkalischem Gebiet gut. Zum Nachweis dient eine verdünnte Jodjodkalilösung (10 ccm Solutio Jodi aquosa mitis Suppl. I auf 100 ccm Aqua dest.). Narzein wird blau, Morphin gelb und die übrigen Alkaloide braun, etwas unterschiedlich nuanciert. Ferner konnte eine empfindliche Fluoreszenzreaktion der Isochinolinderivate beobachtet werden. Narkotin und Narzein fluoreszieren nach Erhitzen der Papiere ( $105^\circ$ ) mit intensiv leuchtend blauer Farbe. Die Fluoreszenz von Narzein wird durch stärkeres Erhitzen ( $130^\circ$ ) intensiviert. Papaverin fluoresziert ohne Erhitzen, jedoch nur in saurem Gebiet mit intensiv apfelgrüner Farbe. Die Grenzreaktion liegt für Papaverin und Narkotin bei 0,5  $\gamma$ .

**7. K. MÜNDEL (Zürich).** — *Die Herstellung des Sirupus Caricae compositus Ph. H. V mit Hilfe von Pektinenzymen.*

Die langsam verlaufende Filtration des Mazerates zu diesem als Laxativum gebrauchten Sirup ist auf das Vorhandensein von Pektin in den Feigen zurückzuführen. Durch Zusatz des Filtrationsenzym Pectinex (Schweizer Ferment AG, Basel), das Pektin-Esterase und Pektin-Glykosidase enthält und das während der Mazeration zugegeben wird, wobei das pH der Mazerationsflüssigkeit mit Weinsäure auf 3,5–4 einzustellen ist, gelingt es, die Filtrationszeit des Mazerates wesentlich abzukürzen und die Filtrationsverluste klein zu halten. Diese Methode ist wirtschaftlicher als die von *K. Seiler* («Schweiz. Apoth. Ztg.» 74, 404 [1936]) vorgeschlagene Koagulierung des Pektins mit Weingeist.

**8. K. MÜNDEL und W. KÄGI (Zürich).** — *Die Beurteilung von Gleitmitteln zur Tablettenherstellung.*

Für die Herstellung von Tabletten bestimmte Granulate wurden mit den bekanntesten und gebräuchlichsten Gleitmitteln (Talk, Mg- und Ca-Stearat, Stearinsäure, Paraffin, Carbowax 6000 und Mischungen davon) in steigenden Mengen bestreut oder übersprüht. Gleiche Volumina der so behandelten Granulate wurden während einer konstanten Zeit aus einem mit einer Auslaufklappe versehenen Trichter ausfließen gelassen. Aus der durchschnittlich ausgeflossenen Gewichtsmenge eines Granulates und aus der Streuung dieser Ausflußmengen konnte auf die Gleitfähigkeit und die Fließregelmäßigkeit der mit und ohne Gleitmittel versehenen Granulate geschlossen werden. Carbowax 6000 und Talk in Zusätzen von 3 bis 5% erwiesen sich in diesen Versuchen als die besten Gleitmittel, Stearinsäure und Paraffin hingegen als die schlechtesten, oder, besser gesagt, diese beiden Substanzen sind gar keine eigentlichen Gleitmittel, sondern haben die Aufgabe, das Kleben der Tabletten an den Metallstempeln der Tablettenmaschine zu verhindern; sie erhalten deshalb die Bezeichnung Gegenklebmittel.

Es haben noch gesprochen: Th. Bersin, St. Gallen; Th. Hörler, Bern; A. Kirschbaum, Genf; E. Kühni, Zürich; A. Lutz, Basel; H. Mühlemann, Bern; E. Steinegger, Bern; G. Weisflog, Bern.