

Zeitschrift: Schweizerische Bauzeitung
Herausgeber: Verlags-AG der akademischen technischen Vereine
Band: 67 (1949)
Heft: 3: Zum Rücktritt von Schulrats-Präsident Rohn

Artikel: Untersuchungen über einige Penicillin-Präparate
Autor: Büchi, J. / Gundersen, F.O.
DOI: <https://doi.org/10.5169/seals-83985>

Nutzungsbedingungen

Die ETH-Bibliothek ist die Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften. 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. [Siehe Rechtliche Hinweise.](#)

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. [Voir Informations légales.](#)

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. [See Legal notice.](#)

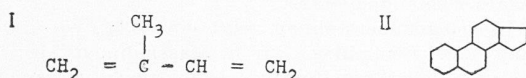
Download PDF: 16.05.2025

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

Das Erkennen der Architektur, wie man diese Bauprinzipien zu nennen pflegt, war für die Konstitutionsermittlung ganzer Gruppen von Naturverbindungen von ausserordentlicher Wichtigkeit. Der Arbeitsaufwand, der dazu notwendig war, bildet nur einen kleinen Bruchteil des Arbeitsaufwandes, der ohne Berücksichtigung dieser Bauprinzipien erforderlich wäre.

Mehr oder weniger einfache Bauprinzipien lassen sich bei den drei Hauptgruppen der Naturverbindungen, den Kohlehydraten, Fetten und Eiweissstoffen, erkennen, aus denen alle Lebewesen aufgebaut sind. Besonders erwähnt seien jedoch hier zwei weitere Gruppen, die in unserem Laboratorium eingehend untersucht wurden.

Die Tatsache, dass viele Naturverbindungen Kohlenstoffgerüste aufweisen, die sich aus Bausteinen von fünf Kohlenstoffatomen zusammensetzen, in einer Anordnung wie sie im Kohlenwasserstoff Isopren (I) vorkommt, hat z. B. ausserordentlich geholfen, die Chemie der zahlreichen Monoterpene, Sesquiterpene, Diterpene, Triterpene und Tetraterpene zu erschliessen. Zu diesen gehören die Bestandteile vieler ätherischen Öle und Harze, gewisse Pflanzenfarbstoffe und auch Vitamin A.



Ebenso fruchtbar war die Erkenntnis, dass viele Naturverbindungen das Gerüst des Perhydro-cyclopenteno-phenanthrens (II) enthalten. Dieser Gruppe gehören verschiedenste Naturverbindungen an, wie z. B. Sterine, Saponine, gewisse Alkaloide, Gallensäuren, pflanzliche Herzgifte, Krötengiftstoffe, Hormone der Nebennierenrinde, Sexualhormone, Vitamin D usw.

Die Ursache, dass grosse Gruppen der Naturverbindungen eine ähnliche Architektur besitzen, liegt allem Anschein nach in den Bauprinzipien, deren sich die Natur zur Herstellung ihrer Molekel bedient. Den organischen Chemiker interessieren sie deshalb nicht nur als Richtschnur für die analytische Erforschung der Baupläne der Molekel, sondern er hofft, auf diese Weise einen tieferen Einblick in die Biogenese der Naturverbindungen zu gewinnen und so eventuell seine eigenen synthetischen Aufbauverfahren zu vervollkommen. Die Ergebnisse auf diesem Gebiet sind leider noch nicht sehr zahlreich.

Dagegen erlaubt die ähnliche Architektur der Naturverbindungen manchmal, die in kleinen Mengen vorkommen und wegen ihrer Wirkung wertvollen Stoffe durch Aenderung gewisser Einzelheiten im Aufbau aus den in der Natur weit verbreiteten Ausgangsmaterialien teilsynthetisch herzustellen. Als Beispiel sei die Herstellung der Sexualhormone und der lebensrettenden Hormone der Nebennierenrinde aus dem Cholesterin erwähnt.

Die Untersuchungen über die Architektur der Naturverbindungen haben es ermöglicht, in diesen und anderen Fällen dem Biologen und dem Mediziner wertvolle Verbindungen zur Verfügung zu stellen, die heute im Mittelpunkt des Interesses dieser Wissenschaften stehen.

Untersuchungen über einige Penicillin-Präparate

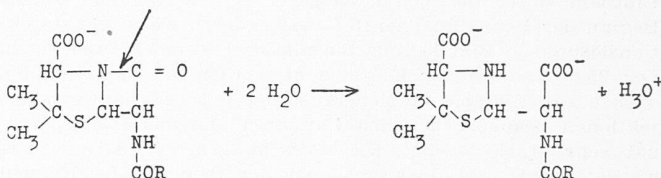
DK 615.779.95

Von Prof. Dr. J. BÜCHI und F. O. GUNDERSEN, Zürich

Wohl an keinem modernen Arzneimittel können die wissenschaftlichen Probleme der Arzneiformung so umfassend aufgezeigt werden wie am Penicillin. Dies beruht darauf, dass diesem bedeutendsten Antibioticum ein grosses wissenschaftliches Interesse entgegengebracht wird, so dass wir durch zahlreiche Untersuchungen auf dem Gebiet der Chemie, Pharmazie, Pharmakologie und Therapie sehr gut über seine allgemeinen Eigenschaften orientiert sind. Ausserdem weist Penicillin zwei grosse Nachteile auf, die zu umfangreichen Forschungen Anlass gaben, an denen in erster Linie die Arzneiformung beteiligt ist. So ist Penicillin vor allem in Form seiner gebrauchsfertigen Präparate sehr beschränkt haltbar und vermag eine chemotherapeutische Wirkung nur für kurze Dauer sicherzustellen. Unsere Untersuchungen, deren Resultate im nachfolgenden zusammengefasst sind, stellten sich zur Aufgabe, die Möglichkeiten zur Behebung dieser beiden Nachteile durch Verbesserung der Haltbarkeit und der Wirkungsdauer verschiedener Penicillin-Arzneiformen abzuklären.

1. Haltbarkeit

Die heutigen Kenntnisse über den Zersetzungs-Chemismus von Penicillin deuten darauf hin, dass die Haltbarkeit der Penicillin-Präparate mit der Geschwindigkeit der hydrolytischen Spaltung der Penicillin-Anionen steht und fällt:



In saurer Lösung sind die Voraussetzungen für den nachfolgenden Ringschluss zur Penicillinsäure günstig. Je nach den Bedingungen, die vor allem beeinflusst werden durch die Anwesenheit von Wasser, von der Menge des vorhandenen Wassers, durch eine grössere oder kleinere Konzentration katalytisch wirkender Stoffe und durch die Temperatur, verlaufen diese Reaktionen mehr oder weniger schnell. Es war zu erwarten und wurde an weniger reinem Penicillin bereits durch verschiedene englische und amerikanische Autoren [1]*) praktisch nachgewiesen, dass wasserhaltige Penicillin-Präparate geringere Haltbarkeit aufweisen als die wasserfreien.

In welcher Weise sich die Zersetzung von kristallisierten Penicillinsalzen in den verschiedenen Arzneiformen infolge Anwesenheit von H_2O auswirkt, geht aus den Bildern 1 und 2 hervor, die die von uns durchgeführten Haltbarkeitsbestimmungen bei Lagertemperaturen von $+4^\circ\text{C}$ zusammenfassen.

Bei höheren Temperaturen, z. B. bei Zimmertemperatur, gehen die Zersetzungen noch viel rascher vor sich. Darnach sind sämtliche wasserhaltigen Penicillin-Zubereitungen nur sehr beschränkt haltbar. Bild 1 soll zur Darstellung bringen, dass die Haltbarkeit wässriger Lösungen, wie sie für Injektionszwecke verwendet werden, abhängig ist von ihrer Reaktion und Pufferung. Ihre Einstellung mit Phosphatpuffer auf den optimalen pH-Wert von 6,3 verbessert die Haltbarkeit. Die Pufferung an sich ist ebenso wichtig, weil die bei der Zersetzung entstehenden sauer reagierenden Produkte das pH nicht im ungünstigen Sinne zu ändern in der Lage sind. Auch die Salbenpräparate (Bild 2) sind wenig haltbar, sofern sie wasserhaltig sind. Als beste Massnahme zur Haltbarmachung empfiehlt sich die Verarbeitung der kristallinen Peni-

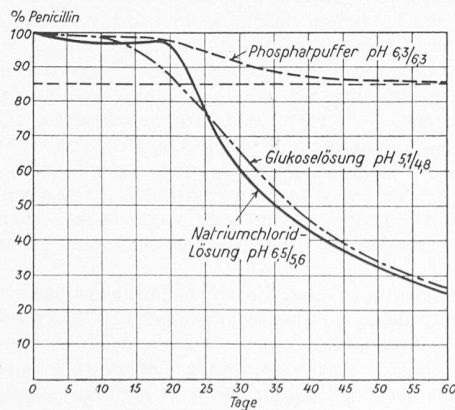


Bild 1. Haltbarkeit wässriger Lösungen mit 5000 E Penicillin/cm³ bei $+4^\circ\text{C}$

(Krist. Penicillin-Natrium zu 1550 E/mg)

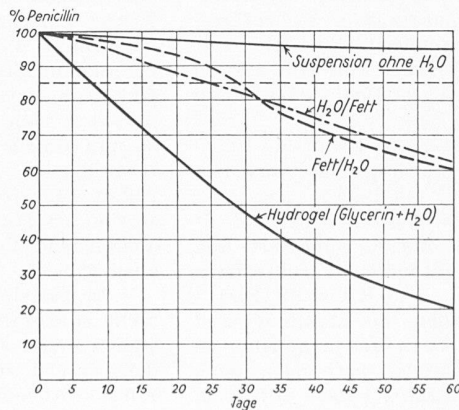


Bild 2. Haltbarkeit wasserhaltiger und wasserfreier Salben mit 1000 E Penicillin/g bei $+4^\circ\text{C}$

*) Die Zahlen in eckigen Klammern verweisen auf das Literaturverzeichnis am Schluss des Aufsatzes.

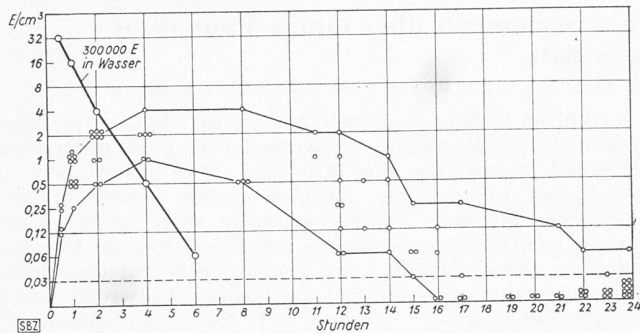


Bild 3. Penicillin-Blutspiegel nach intramuskulärer Verabreichung von 300 000 E in 1 cm³ Penicillin + Adrenalin in Oel

cillinsalze in der Salbengrundlage (Vaselin usw.) ohne Wasserzugabe. Ueber Monate haltbare Penicillinpräparate können nur unter Ausschluss von Spuren von Wasser bereitet werden. Daher sollen die Penicillinsalze und die Salbengrundlagen gründlich getrocknet werden.

2. Wirkungsdauer

Eine parenterale Darreichung von Penicillin ist nur so lange wirksam, als sie eine durchschnittliche Penicillin-Konzentration von mindestens 0,03 I. E. im cm³ Blutserum herbeizuführen in der Lage ist. Recht bald nach seiner Entdeckung mussten die Oxford Forscher [2] [3] die unerfreuliche Beobachtung machen, dass das Penicillin rasch aus der Blutbahn durch die Nieren ausgeschieden wird. Von den zu Beginn der Penicillin-Therapie verwendeten wässrigen Injektionslösungen (Bild 1) mussten alle drei Stunden Injektionen von 25 000 oder mehr E. gemacht werden, um dauernd den wirksamen Blutspiegel sicherzustellen. Diese häufigen Injektionen beanspruchten den Patienten und das Pflegepersonal sehr stark, weshalb viel Forschungsarbeit darauf verwendet wurde, die Wirkungsdauer der Penicillin-Injektionen zu erhöhen.

Von den beiden Möglichkeiten, Verlangsamung der Resorption ins Blut und Verlängerung der Verweildauer im Blut, hat uns die erstgenannte näher interessiert. In Zusammenarbeit mit der Dermat. und der Mediz. Klinik Zürich (Dr. Storck [4] und Dr. Essellier [5]) überprüften wir einige Präparate, die wir auf Grund von Verbesserungsvorschlägen der Literatur herstellten. Es handelt sich dabei darum, die Resorptionsgeschwindigkeit des Penicillins durch das Mittel der Arzneiformung herabzusetzen, also die Aufnahmegeschwindigkeit ins Blut zu verzögern und so eine länger andauernde Blutkonzentration zu erreichen. Dies ist prinzipiell zu erreichen durch Verabreichen einer Wasser-in-Oel-Emulsion, weil darin die Penicillinlösung durch Oel umhüllt ist und der Resorption schlechter zugänglich ist (Penicillin in H₂O/Oel-Emulsion); durch Injektion von festen, ungelösten Penicillinsalzen in Form einer öligen Suspension, weil die Wirksubstanz vorerst durch die Körperflüssigkeiten gelöst werden muss, was längere Zeit beansprucht infolge ihrer Umhüllung mit einem fetten Oel, dem ein resorptionshindernder Hilfsstoff zugesetzt sein kann (Penicillin in Oel und Wachs), (Penicillin + Adrenalin in Oel = Intracillin); durch Injektionen von festen, in Oel suspendierten, schwer wasserlöslichen Penicillinsalzen, z. T. unter Zusatz von resorptionsbehindernden Hilfsstoffen, weil bei schlechterer Löslichkeit in den Körperflüssigkeiten und Gegenwart von Hilfsstoffen die Resorption wesentlich verzögert wird (Penicillin-Prokain in Oel = Duracillin).

Die oben angeführten Präparate wurden von uns im Pharmazeutischen Institut selbst hergestellt (Duracillin aus dem Handel bezogen) und durch Storck [4] und Essellier [5] in der Dermatologischen bzw. Medizinischen Klinik des Kantonsspitals Zürich appliziert und durch uns nach bestimmten Zeiten entnommene Blutproben auf ihren Penicillingehalt untersucht. Die Kreise in Bild 3 zeigen die gemessenen Blutwerte, wobei die Maximal- und Minimalwerte, die nicht dem selben Patienten zugehörig zu sein brauchen, durch Kurven miteinander verbunden sind. Während der wirksame Penicillin-Blutspiegel nach Injektion einer wässrigen Penicillin-Lösung schon nach drei bis vier Stunden unterschritten wird, hält die Wirkkonzentration bei Anwendung einer Penicillin-Adrenalin-Suspension in Oel min-

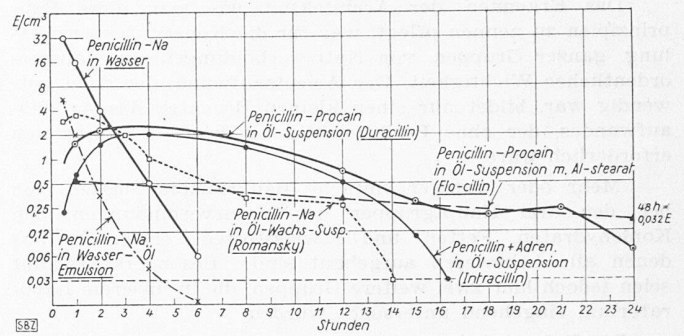


Bild 4. Penicillin-Blutspiegelkurven nach Injektion von 300 000 E Penicillin in Form verschiedener Präparate

destens 15 Stunden an. Die Umhüllung des festen Penicillins mit Oel und der Zusatz des gefäß-verengernden Adrenalins sorgen für eine starke Resorptionsverzögerung und damit für eine sehr willkommene Wirkungsverlängerung.

In Bild 4 haben wir die erreichten Mittelwerte sämtlicher Blutspiegel-Bestimmungen für alle untersuchten Penicillin-Präparate zusammengefasst.

Diese Gegenüberstellung zeigt eindeutig, wie die Depotwirkung des Penicillins durch Massnahmen der Arzneizubereitung und Arzneiformung erfolgreich verbessert werden konnte. Dieser Fortschritt wurde durch Aenderung der physikalisch-chemischen Eigenschaften des Wirkstoffes und durch zweckentsprechende Modifikation seiner Verarbeitung in der Grundmasse der Zubereitung erreicht. Im Duracillin und Flo-Cillin verfügt heute der Arzt über zwei Penicillin-Depotpräparate, die für mindestens 24 Stunden einen wirksamen Blutspiegel herbeiführen. Es darf als ein grosser Fortschritt der Penicillin-Verabreichung bezeichnet werden, wenn heute an Stelle der früher notwendigen sechs bis acht Injektionen pro 24 Stunden mit einer einzigen auszukommen ist. Die Zusammenarbeit mit den Klinikern hat ergeben, dass Duracillin den klinischen Anforderungen entspricht. Ueber Flo-Cillin liegen in der Schweiz noch keine entsprechenden Erfahrungen vor.

- [1] Denston, Quart. J. Pharm. 19, 332 (1946).
- Molinas und Welsh, J. Am. Pharm. Ass. 36, 41 (1947).
- Gots und Glazer, War Medicine 7, 160, 168 (1945).
- Fowler, Pharm. J. 156, 89 (1946).
- [2] Abraham und Mitarbeiter, Lancet 2, 177 (1941).
- [3] Rammelkamp und Mitarbeiter, Proc. Soc. Exp. Biol. and Med. 53, 30 (1943).
- [4] Storck, Praxis 36, 552 (1947).
- [5] Essellier, Koszewski und Gundersen, Schweiz. med. Wschr. 78, 334 (1948).

Zur Kritik an der Hochschulwissenschaft

Von Prof. Dr. F. T. WAHLEN, Zürich

DK 378

Es hat seine sehr guten Gründe, wenn heute das Bildungsideal der Schulen und Ausbildungsstätten aller Stufen so stark umstritten ist. Der moderne Mensch kommt im Vergleich zu demjenigen früherer Zeiten bei jedem Schritt, bei jeder Lebens-äusserung, mit so vielen Vorrichtungen und Erfindungen der neuesten Zeit in Kontakt, dass er schlechthin zum Vielwissen oder, genauer gesagt, zum Halb- und Viertelswissen vieler Fakten gezwungen wird. Schon das Kind hat fertige Urteile über Dinge, die es wohl den Worten, nicht aber den Begriffen nach kennt. Zeitung, Film und Radio tragen das ihre zu dieser Unkultur des Halbwissens bei. So kann es nicht verwundern, dass sich viele Zeitgenossen Urteile über Dinge zutrauen, die sie nur von der Oberfläche kennen, die aber ihrem Wissen recht ferne liegen. Wenn sie dazu in der Lage sind, irgend ein berühmtes Beispiel über das Irren des «Fachmannes» zu zitieren, so sind sie damit in den Augen ihrer Zuhörer oder Leser auch ausreichend über die Legitimität des ausgesprochenen Urteils ausgewiesen.

Es ist selbstverständlich, dass die Hochschulwissenschaft nicht sakrosankt ist, dass sie der öffentlichen Kritik unterstehen muss. Jeder Wissenszweig kennt seinen Aussenseiter, dem er viel zu verdanken hat, und seinen Bonzen, der dem Fortschritt hemmend im Wege stand. So darf sich der Hochschullehrer und Forscher nicht der Pflicht zur Stellungnahme, wenn nötig der öffentlichen Auseinandersetzung, entziehen, wenn sich die Kritik der Laienwelt des von ihm vertretenen