

Zeitschrift für angewandte Chemie

und

Zentralblatt für technische Chemie.

XXIV. Jahrgang.

Heft 30.

28. Juli 1911.

Über die sogenannten Ersatzpräparate¹⁾.

Von Dr. OTTO HÜBNER-Mannheim.

(Eingeg. 19.6. 1911.)

Während im Kampfe gegen die falsch deklarierten Arzneimittel Ärzte, pharmazeutische Wissenschaft, Apotheker und Großindustrie in einer Front fochten, und es durch einmütiges Zusammenarbeiten gelang, diesen Mißstand im Arzneimittelverkehr fast ganz auszurotten, wird der Kampf gegen eine ebenso unerfreuliche Erscheinung auf dem Arzneimittelmärkte, nämlich gegen die minderwertigen Ersatzpräparate von Originalpräparaten noch nicht mit der wünschenswerten Eintracht geführt. Es scheint, als ob man namentlich in den Kreisen der Apotheker und Ärzte die große Bedeutung dieser Frage noch nicht genügend erkannt hat, trotzdem ihre Erörterung seit Jahren aus den Spalten der medizinischen und pharmazeutischen Fachblätter nicht mehr verschwindet, und die Ergebnisse der Untersuchung minderwertiger Ersatzpräparate vielfach bekannt gegeben worden sind. Es ist deshalb wohl angebracht, das über die Ersatzpräparate vorliegende Material in unserer Fachgruppe einmal im Zusammenhange zu behandeln.

Sobald ein neues Arzneimittel Anklang gefunden hat, tauchen auch in den meisten Fällen die als „chemisch identisch“ bezeichneten Ersatzpräparate auf. Wenn es sich dabei um Produkte handelt, die von leistungsfähigen Firmen etwa auf Grund eines anderen Verfahrens hergestellt und dem Original tatsächlich gleichwertig sind, so mag das ja für den Hersteller des Originalpräparates eine sehr unangenehme Konkurrenz bedeuten, aber die Wissenschaft hat sich um diese rein kaufmännische Frage nicht zu kümmern. Anders ist es dagegen, wenn minderwertige Produkte unter Vorspiegelung der chemischen Identität und unter Hinweis auf den billigeren Preis bei Ärzten und Apotheken einzuführen versucht wird, wie es ja tatsächlich in großem Umfange geschieht.

Die Wiege der minderwertigen Ersatzpräparate hat in der Schweiz gestanden. Begünstigt durch eine mangelhafte Patentgesetzgebung hat sich dort eine Afterindustrie angesiedelt, die sich das geistige Eigentum anderer in der Weise zunutze macht, daß sie neue Arzneimittel nachahmt, deren Darstellungsverfahren in anderen Ländern patentiert, und deren Einführung unter großem Aufwand von Ar-

beit und Kosten von den Patentnehmern durchgeführt ist. — Diese Präparate fanden zunächst im Inlande Absatz, wurden dann in Länder exportiert, in denen ebenfalls ein Patentschutz für dieselben nicht erlangt werden konnte, und gelangten schließlich unerlaubterweise auch in Staaten, die ihnen durch bestehende gewerbliche Schutzrechte von rechtswegen verschlossen bleiben müßten. Diese Präparate waren aber keineswegs den Originalen gleichwertig, da die „Fabrikanten“ weder über die nötigen Einrichtungen, noch über die erforderlichen Erfahrungen, noch über geschulte Angestellte und Arbeiter verfügten, was sie aber nicht hinderte, ihre Fabrikate als „chemisch identisch“ und dem Original „gleichwertig“ in den Handel zu bringen. Mit der Zeit dehnten die Fabriken von „Contrefaçons“ ihren Wirkungskreis mehr und mehr aus, und in allen Kulturstaaen entstanden angebliche Chemische Fabriken, die die Erfindungen anderer auf dem Gebiete der neuen Arzneimittel gewinnbringend verwerteten. Ein besonders aufnahmefähiger Markt für minderwertige Ersatzpräparate ist Rußland geworden, und ein großer Prozeß hat vor einiger Zeit erwiesen, daß die russischen Contrefaçonsfabrikanten ihre Lehrmeister nicht nur erreicht, sondern sogar übertroffen haben. — Präparate, die nicht mehr oder von vornherein nicht durch Patent geschützt waren und infolgedessen nur zeichenrechtlichen Schutz genossen, wurden nach und nach als neue Fabrikationszweige aufgenommen. Unter der sehr häufig falschen Flagge der chemischen Gleichwertigkeit mit dem Original und besonders unter Hinweis auf den billigeren Preis gelang es den Herstellern, Apotheker, Ärzte und vor allem die auf Minderung der Arzneikosten sehr bedachten Krankenkassen für die Ersatzpräparate zu interessieren. Inwieweit diese Präparate das Interesse und die Beachtung jener Kreise ihrer Qualität nach verdienen, sei in folgendem näher betrachtet. Ganz außer acht lassen will ich dabei die Frage, wie bei dem Ersatz der Originale durch die „identischen“ Präparate oft die Bestimmungen des Warenzeichengesetzes verletzt werden.

Im Laufe der Jahre ist nun eine ganze Literatur entstanden, die sich mit der Minderwertigkeit der Ersatzpräparate beschäftigt. Es gelang mir, über 50 derartige Publikationen aus pharmazeutischen und medizinischen Blättern zu sammeln, die zum Teil über die Ergebnisse der chemischen Untersuchung solcher Ersatzpräparate berichten, zum Teil auf Grund allgemeiner Überlegungen die Frage behandeln. Außer dieser Literatur wurde noch ein reiches Material über solche analytische Befunde von verschiedenen Firmen der pharmazeutischen Großindustrie zur Verfügung gestellt, wofür ich an dieser Stelle nochmals meinen Dank aus-

¹⁾ Vortrag, gehalten in der Fachgruppe für medizinisch-pharmazeutische Chemie bei der Hauptversammlung des Vereins deutscher Chemiker zu Stettin am 9./6. 1911. Vgl. den Vorbericht S. 1131.

sprechen möchte. Diese Untersuchungen sind in den Laboratorien der Fabriken ausgeführt und dann in der Regel noch von vereidigten Handelschemikern nachgeprüft worden.

Die Nachahmungen lassen sich in zwei Klassen einteilen: 1. Die Gruppe betrügerischer Fälschungen; das Präparat enthält von dem Original nichts oder nur homöopathische Dosen oder auch größere Mengen, daneben aber ganz indifferente Stoffe oder ähnlich wirkende billigere Substanzen. 2. Die Gruppe mißlungener Versuche, etwas dem Original Gleichwertiges oder Ähnliches zu schaffen.

Ich beginne mit den Präparaten, welche chemische Individuen darstellen, deren Untersuchung also gar keine Schwierigkeiten macht, deren mindere Qualität in der Regel schon aus dem niedrigen Schmelzpunkt ersichtlich ist, und werde mich dann auch mit Arzneimitteln von komplizierterer Zusammensetzung beschäftigen.

Zahlreich waren von jeher die Versuche, das beliebte Migränin durch Mischungen irgendwelcher Art zu ersetzen. Hier seien zwei besonders schwere Fälschungen mitgeteilt. Ein Präparat bestand aus 84% Phenylmethylpyrazolon, 6% Citronensäure und 3,5% Magnesiumcitrat, dabei war es stolz als „Migränin Höchst“ bezeichnet; das zweite war noch schöner zusammengesetzt aus 50% Phenylmethylpyrazolon, 40% Acetylsalicylsäure, 10% Stärke. Coffein und Citronensäure fehlten (5).

Ein Salophen, welches aus der Schweiz stammte, enthielt 25% Acetanilid (17), ein anderes russischen Ursprungs war stark chlorhaltig (56). — Eine umfangreiche Literatur existiert über die Ersatzpräparate des Aspirins. Dichgans (13, 14) wies nach, daß die Acetylsalicylsäure des Handels in sehr vielen Fällen einen niedrigeren Schmelzpunkt zeigt, außerdem häufig eine ziemlich starke Eisenchloridreaktion gibt, und daß im Handel befindliche Acetylsalicylsäuretabletten sich oft durch ihre schlechte Zerfallbarkeit unvorteilhaft auszeichnen. Dieselben schlechten Erfahrungen machte eine ganze Anzahl anderer Autoren (1, 15, 46), auch über die pharmakologische Minderwertigkeit der Ersatzprodukte wurde vielfach geklagt. — Vom Phenacetin wurde eine ganz eigenartige Verfälschung durch Mannich (10) mitgeteilt: ein ihm aus Anlaß eines Vergiftungsfalles übergebenes Produkt war mit reichlichen Mengen von Parachloracetanilid verunreinigt.

Sehr beliebt bei den Herstellern von Contrefaçon ist das Pyramidon. Eine Schweizer Firma brachte ein solches in den Handel, in welchem zwar auch Pyramidon nachweisbar war, welches aber zum größten Teil aus Phenacetin bestand (56). Ein anderes kam aus Deutschland nach Rußland, es bestand aus sehr wenig Phenacetin, im übrigen aus Magnesiumoxyd, Magnesiumsulfat und Natriumsulfat (53). Nun ist zwar die Wirkung von Glaubersalz und Bittersalz über jeden Zweifel erhaben, ob der Arzt aber diese Wirkung herbeizuführen wünscht, wenn er Pyramidon verordnet, möchte ich bezweifeln. Verhältnismäßig bescheiden war ein Fabrikant in Zürich, der als Dimethylamidopyrin eine Mischung von 80% Pyramidon und 20% Acetanilid in den Verkehr brachte. Dagegen mischte ein russischer Fälscher zwei Drittel Pyramidon mit einem Drittel Phenacetin, einer seiner

Landsleute verzichtete auf das teure Pyramidon und verkaufte unter diesem Namen einfach ein Gemenge aus Phenacetin und Acetanilid (53). — Euchinin, das geschmacklose Chininpräparat, wird in Rußland oft mit Chininsalzen verlängert, von einem geschmacklosen Präparat dürfte dann aber kaum mehr die Rede sein (53).

Von 18 untersuchten Mustern Theobrominatium salicylicum, dem Ersatzpräparat des Diuretins, zeigten fast alle einen viel zu geringen Theobromingehalt. Statt 40% betrug derselbe oft nur 12—20—25% (23a, 31, 44, 53, 56). Einzelne Präparate waren in kaltem Wasser nicht völlig löslich, ein solches war nur ein mechanisches Gemenge von 25% Theobrominnatrium und 75% Natrium-salicylat (31).

In dem verwandten Agurin fand Laves einmal statt 60 nur 40% Theobromin (19), andere Präparate zeigten geringere Abweichungen oder waren gleichfalls bei gewöhnlicher Temperatur nicht vollkommen wasserlöslich (56). — Ein Citarin schweizerischer Provenienz führt den hübschen Namen Limonin, aber an Stelle von reinem anhydromethylencitronensauren Natron war es ein Gemisch von Natriumacetat und Paraform (7). — Sajodin-ersatzmittel hatten 14—19% Jod statt 24,5% und waren sehr wenig rein (59).

Gehen wir nun zu den viel gebrauchten Wismutpräparaten über und beginnen wir mit dem Dermatol, dem basisch gallussäuren Wismut. Eine Firma in Glarus fabrizierte ein solches aus 54% Wismutsubgallat und 46% Dextrin, wodurch die Produktionskosten sicher wesentlich herabgesetzt werden. Ein anderer Schweizer Fabrikant machte es noch billiger. Er nahm 36 Teile Wismutsubgallat und füllte mit Kartoffelstärke, Sand, Ton und ähnlichen wirksamen Substanzen auf 100 auf. Ein gewisses erfinderisches Talent läßt sich einem weiteren schweizer Industriellen nicht abstreiten; derselbe machte sein Bismutum subgallicum ganz ohne Wismut und ohne Gallussäure aus Zinkoxyd, Gips, Bleichromat und einem grünen Sand. Ferner wurde eine Anzahl von Präparaten angetroffen, die 10—30% Stärke enthielten (56). — Xerofom, das Wismuttribromphenol, war mit mehr oder weniger großen Mengen des stark reizenden freien Tribromphenols verunreinigt (47, 56), ein Muster aus der öfter zu erwähnenden Glarner Fabrik außerdem noch durch 13,5% Sand. — Airol, das Wismutoxydjodidgallat, hat einen Jodgehalt von 20%. Von 17 Nachahmungen, deren Analysen mir zugänglich waren, enthielten 2 unter 5%, 4 enthielten 5—10%, weitere 10 Muster 10—18%, das letztere erschien mit einem Jodgehalt von 19,8% in dieser Hinsicht einwandfrei, war aber stark nitrathaltig. Sehr oft wurden Ultramarin, Sand, Kohle, Kreide als wesentliche Bestandteile gefunden (56).

Den letztgenannten Arzneimitteln steht das Aristol, das Dithymoldijodid in der Anwendung nahe, dem die Fälscher besonders übel mitgespielt haben. Duyk fand ein Präparat aus 7% Dithymoldijodid, 9% Zinkoxyd und 84% Ziegelmehl (33), welch letzterer Bestandteil überhaupt häufiger in den Nachahmungen des Mittels aufgefunden wurde. Frerichs fand in einem Schweizer Präparat 27% Asche statt 3% (18), Waldmann be-

obachtete ein solches aus 15% Aristol und 85% roter Pfeifenerde (2), 16—21% Jodgehalt statt der richtigen 45%, wurden von verschiedenen Herstellern für ausreichend erachtet (31).

Wir wenden uns nun neueren Silberpräparaten zu. Das Collargol, bekanntlich kolloidales Silber, besteht aus ca. 78% Silber und 22% Eiweiß als Schutzkolloid. Die untersuchten acht Präparate gingen im Silbergehalt bis auf 53% herunter (46, 58), vielfach enthielten sie anderweitige anorganische Verbindungen, Natriumcarbonat usw., oder ein anderes Schutzkolloid, z. B. Gummi statt Eiweiß. Meistens waren sie im Gegensatz zum Collargol in Wasser nicht vollständig löslich. Ein Präparat, welches bei 66,1% Silbergehalt 20% Natriumbicarbonat einschloß, reiste sogar unstatthafterweise unter dem geschützten Namen Collargol. Ein Novarganersatz aus Glarus begnügte sich mit der Hälfte des richtigen Silbergehaltes (7). — Ein Argoninersatz derselben Firma enthielt nur drei Viertel davon, ihr Argentum nucleicum (Argyrolersatz) 11 statt 30% Silber (7). — Eins der am meisten „ersetzten“ Präparate dürfte wohl das Protargol sein. Frerichs (18), Müller (4) Dulière (32), Troll (3), Eichengrün (7) haben über solche Fälschungen berichtet. 3—5% Silber statt 8% waren die Regel, und dabei waren die Präparate meist noch nicht einmal vollständig wasserlöslich.

Thiocol, das guajacolsulfosaure Kali, ist ebenfalls in minderwertigen Nachahmungen auf dem Markte getroffen worden. Meist bestanden die Ersatzmittel nur zum Teil aus guajacolsulfosaurem Kali. Im Auslande wurde unter dem Namen Thiocol ein Präparat verkauft, welches nur 42% davon enthielt, außerdem 18% Natriumcarbonat und 33% Milchsücker; in Rußland entdeckte man ein solches, ebenfalls unter dem geschützten Namen, mit 75% Magnesiumsulfat (56).

Über Tannalbinersatzmittel findet sich in der Literatur auch sehr wertvolles Material. Bekanntlich beruht die Wirksamkeit des Tannalbins darauf, daß es vom sauren Magensaft nur sehr wenig angegriffen wird und erst in der alkalischen Darmverdauung zur Resorption und somit zur Wirkung kommt. Wird das Präparat nicht mit der genügenden Sorgfalt hergestellt, so wird es auch resistent gegen die alkalische Darmverdauung. Die Hersteller des Originalpräparates haben nun eine Prüfungsvorschrift für Tannalbin bekannt gegeben, nach der 2 g Tannalbin unter bestimmten Kautelen der Einwirkung von Pepsinsalzsäure ausgesetzt werden. Bei diesem Verfahren muß wenigstens 1 g des Tannalbins ungelöst bleiben. Nun hat früher schon Thal (8) auf das abweichende Verhalten der im Handel befindlichen Tannalbinuminate hingewiesen, wenn auch seine Analysen wegen des zu den Versuchen verwendeten Pepsins nur bedingte Gültigkeit beanspruchen können. Dagegen hat Linke ganz exakte Versuche in dieser Richtung angestellt. Von 7 Ersatzpräparaten des Tannalbins genügte nur ein einziges den zu stellenden Anforderungen, während die anderen sechs durch allzu starke Dehydratation übermäßig resistent gegen den Darmsaft geworden waren und infolgedessen an Wirksamkeit dem Original ganz erheblich nachstanden (20).

Validol ist Valeriansäurementhyl ester mit 30% freiem Menthol. Die untersuchten Ersatzmittel (57) waren sämtlich zu beanstanden meist wegen ihres geringen Estergehaltes — 52,6, 54,6, 63,0% statt 69%, — manche wegen zu hohen Gehaltes an freier Säure. Ein Präparat hatte zwar den richtigen Estergehalt, es war aber unzuweckmäßig verpackt, nämlich durch einen Kautschukstopfen verschlossen, den die Flüssigkeit zum größten Teil gelöst hatte.

Ein Albumen phosphoricum, welches als Ersatz des Protylins von der schon mehrfach genannten Firma in Glarus in den Verkehr gebracht wurde, enthielt 4,5 statt 6% P_2O_5 , war von gelber Farbe und roch faulig. Ein Eisenprotylinersatz enthielt überhaupt keine Phosphorsäure (56).

Sehr interessante Mitteilungen über die Untersuchungen von 17 Ersatzmitteln des Gonosans, finden sich in Riedels Berichten (21). Das Gonosan besteht aus 20 T. Kawakawaharz und 80 T. ostindischem Sandelholzöl. Da die Darstellung des reinen Kawaharzes durch Patent geschützt ist, so verwenden die Hersteller der Ersatzpräparate meist das unwirksame alkoholische Kawaextrakt. Außerdem kommen in der Regel sehr minderwertige Sandelöle zur Anwendung. Im Harzgehalt erreichte keine der untersuchten Nachahmungen das Original; statt 20% fanden sich siebenmal weniger als 5%, achtmal 5—10%, dann 12,69, 15,82, 17,4, 17,47, 18,2%. Daß die Zahl der Analysenresultate die der Muster übersteigt, rührt daher, daß in einzelnen Packungen Kapseln von ganz verschiedenem Aussehen und ganz verschiedener Zusammensetzung vorkamen. Von dem Harz waren meist nur geringe Mengen in Äther löslich. Die verwendeten Sandelholzöle waren auch fast stets von sehr geringer Qualität. Reines Öl enthält 96—98% Santalol. Die Öle der Verfälschungen gingen im Santalolgehalt bis zu 5,68% herunter, nur drei wiesen mehr als 90% auf. Die Farbe der Öle war in vielen Fällen nicht zart gelblich, sondern stark gelb, braungelb, braun oder sogar grün; im spez. Gew., dem optischen Drehungsvermögen und der Löslichkeit in 70%igem Alkohol zeigten sich weitgehende Unterschiede.

Recht interessante Resultate gab die Untersuchung von sechs Ersatzpräparaten des Ferratins, des ferrialbuminsäuren Natriums (23). Statt ca. 6% Eisen enthielt eines derselben nur 3,17%, ein anderes 4,76%. Dem wesentlichsten Kriterium des Ferratins, der Löslichkeit in Alkali, genügten drei Muster nur unvollkommen. Die Lösung eines vierten erstarrte zu einer gallertartigen Masse. Bei drei Präparaten war das Eiweißmolekül durch ein unzuweckmäßiges Verfahren angegriffen worden, daher entwickelten diese mit konz. Salzsäure Schwefelwasserstoff.

Auch vom Ichthyol sind vielfach Ersatzprodukte im Handel. Wenn nun auch vielleicht ein solches Naturprodukt an sich gewisse Schwankungen in der Zusammensetzung aufweist, so ist doch aus den Untersuchungen von Thal (12) zu schließen, daß die Schwankungen in der Zusammensetzung der Ersatzpräparate erheblich über die zulässigen Grenzen hinausgehen.

Lassen Sie mich zum Schluß noch ein Präparat streifen, welches dadurch besondere Beachtung verdient, daß seine Ersatzprodukte amtliche Approba-

tion besitzen. Ich meine die Kresolseifenlösung und ihr Original, das Lysol. Dieses Desinfektionsmittel hat eine wechselvolle Geschichte erlebt. Im Jahre 1897 wurde in Preußen den Hebammen die Verwendung von Lysol oder Carbolsäure als Desinfektionsmittel vorgeschrieben, im Jahre 1902 wurde ihnen gestattet, nach Belieben auch den Liquor Cresoli saponatus des Arzneibuches zu verwenden, ja, wegen seines billigeren Preises sollten sie ihn nach Möglichkeit bevorzugen. Dieser Liquor ist im Grunde genommen nur ein Ersatzpräparat des Lysols, und es ist ja wohl bekannt, daß er in der ersten Zeit nach seiner Aufnahme in die Pharmakopöe wegen bestehender Patente in den Apotheken nicht hergestellt werden durfte. 1904 gab das preussische Medizinalministerium sein Hebammenlehrbuch heraus, und dieses erwähnte an der betreffenden Stelle überhaupt nur das Lysol, wodurch aber der Ministerialerlaß von 1902 keineswegs außer Kraft gesetzt war. Gegen die einseitige Empfehlung des Lysols wandten sich nun die Ärzte, ihr Protest richtete sich aber nicht gegen die Qualitäten des Lysols, als vielmehr gegen die amtliche Bevorzugung eines geschützten Präparates. In ein neues Stadium trat die Angelegenheit dadurch, daß aus zwei pharmazeutischen Instituten Arbeiten erschienen, die sich gegen die Verwendung des Trikresols aussprachen, welches zur Herstellung sowohl des Lysols wie des offiziellen Liquor Cresoli saponatus Verwendung findet. Angeblich sollte das darin enthaltene Orthokresol an baktericide Kraft minderwertig sein. Das Ministerium trug dieser Ansicht Rechnung, indem es in einem neuen Erlaß die Verwendung einer nach besonderer Vorschrift hergestellten Kresolseifenlösung verlangten, die Metakresol neben wenig Parakresol enthielt. Klagen über die ungleichmäßige Zusammensetzung der Kresolseifenlösung kamen häufig vor, so berichtete Arnold in der Zeitschrift für Medizinalbeamte über die Untersuchung von Präparaten, die aus den verschiedensten Quellen stammten, außerdem wurde von verschiedenen Autoren (Proskauer, Schneider u. a.) die Minderwertigkeit des Trikresols entschieden in Abrede gestellt. Heute ist die Sache noch nicht zur Ruhe gekommen, und man kann bald weiteren ministeriellen Äußerungen in der Frage entgegentreten; jedenfalls hat sich auch hier das Original seinen Ersatzprodukten überlegen gezeigt.

Diese Resultate der Untersuchung von Ersatzpräparaten können den Eingeweihten nicht in Erstaunen setzen. Sehen wir uns einmal an, wer die Originale und wer die Ersatzprodukte herstellt. Die Ersteinführer von ernst zu nehmenden neuen Arzneimitteln sind fast ausschließlich Firmen der pharmazeutischen Großindustrie, die über langjährige Erfahrung auf diesem Gebiete, sowie über einen Stab von geschulten wissenschaftlichen Mitarbeitern und über Beziehungen zu hervorragenden Gelehrten verfügen. Hier ist also die Auffindung neuer therapeutisch wertvoller Substanzen die Frucht systematischer weit ausholender wissenschaftlicher Arbeit der in diesen Fabriken tätigen Chemiker, und die von ihnen erhaltenen Resultate werden durch bedeutende Pharmakologen und erste Kliniker auf ihren Wert geprüft, ehe an ihre Einführung gedacht wird. Alles das ist natürlich nur im Rahmen eines großen Apparates möglich. Dazu kommt noch, daß

die Ausarbeitung des Verfahrens zur technischen Darstellung des neuen Produktes oft mit großen Schwierigkeiten verknüpft ist. Wie sieht es dagegen bei den Firmen aus, bei denen die Herstellung von Ersatzpräparaten den wesentlichsten, sehr oft den einzigen Fabrikationszweig bildet. Ohne genügende wissenschaftliche und technische Erfahrung, ohne genügend geschulte Hilfskräfte, ohne entsprechende technische Einrichtungen wird die Fabrikation von einer großen Anzahl von Arzneimitteln aufgenommen. Diese Fabrikation der verschiedenen Präparate geschieht natürlich nicht nebeneinander, sondern nacheinander, weil ja die zur Verfügung stehenden Einrichtungen klein und beschränkt sind. Es wird daher auch die Apparatur unmöglich den speziellen Erfordernissen der einzelnen Fabrikation genügend angepaßt sein können. Da außerdem derselbe Betriebsleiter und dieselben Arbeitskräfte eine solche Vielzahl von heterogenen Produkten darzustellen haben, wird die für die Güte der Fabrikation unerläßliche Spezialisierung nicht stattfinden können. Da ferner die Ersatzpräparate nur ihres niedrigeren Preises wegen Abnehmer finden, muß an allen Ecken gespart werden, und es liegt hierin die Verwendung von nicht einwandfreiem Ausgangsmaterial begründet. Die gegenseitige Unterbietung der verschiedenen Fabrikanten der Ersatzprodukte wird weiterhin nicht zu einer Verbesserung der Qualität beitragen. Diese Betrachtungen lassen auch erkennen, warum in den vereinzelt Fällen, in denen große Firmen ein sog. Ersatzprodukt herausgebracht haben, meist auf Grund eines eigenen Verfahrens, die Güte des Erzeugnisses dem Renommee der betreffenden Fabrik, und der Marke, unter der es herauskommt, entsprechen wird.

Von größter Wichtigkeit ist es nun, wie sich die Ärzte zu der Frage der Ersatzprodukte stellen, da sie ja von seiten der Krankenkassen systematisch zugunsten der Ersatzpräparate bearbeitet werden. Ich will hier nicht weiter darauf eingehen, inwieweit bei der Bevorzugung der Ersatzpräparate geistiges Eigentum mißachtet wird. Daß die intensive Arbeit auf wissenschaftlichem und technischem Gebiete auch des nötigen gewerblichen Schutzes nicht entraten kann, wird heute ja auch von solchen meist anerkannt, die im allgemeinen keineswegs den Standpunkt der Industrie vertreten, so sagte kürzlich A n s c l m i n o bei Gelegenheit eines Vortrages in der deutschen Pharmazeutischen Gesellschaft (16):

„Die heutige Vermehrung der Materia medica geht von der Industrie aus, und zwar bei den ernsthaften Präparaten, die als eine dauernde Bereicherung des Arzneimittelschatzes angesehen werden können, auf Grund einer planmäßigen Forschung. Wenn nun die Fabriken mitunter nach jahrelanger mühevoller Arbeit und mit Aufwand großer Kosten zur Erforschung der Herstellungsweise, der pharmakologischen Prüfung und klinischen Erprobung, die oft an Dutzenden von Präparaten angestellt werden müssen, bis das gewünschte Resultat erreicht ist, ein brauchbares Präparat entdeckt und durch erneute Versuche im Großen die technischen Schwierigkeiten der Herstellung überwunden haben, dann müssen sie durch die Patentierung des Herstellungsverfahrens und in noch höherem Maße durch die Eintragung eines Wortzeichens für das neue Mittel bestrebt sein, als Äquivalent für ihre Ausgaben sich

Sonderrechte für den Vertrieb des Mittels zu erwerben.“

Ich will mich auch nicht weiter mit der Frage beschäftigen, inwieweit durch die vielfache Verwendung der Ersatzpräparate für die Industrie der Anreiz zum Arbeiten auf dem Gebiete der neuen Arzneimittel fortfällt, wodurch doch entschieden ein kultureller Fortschritt verhindert würde. Sehr treffend sagt hierzu der letzte Jahresbericht der Handelskammer zu Frankfurt a. M.:

„Trotzdem die Auffindung neuer Heilmittel und deren Einführung in die Therapie immer schwieriger wird, sucht die Gesetzgebung, wie auch das Bestreben mancher Apotheker- und Ärztekreise den markengeschützten Artikeln den Schutz mehr und mehr zu entziehen und durch Ersatzpräparate zu verdrängen. Wird es den Fabrikanten in Zukunft dadurch unmöglich gemacht, die hohen Kosten, welche mit der Erfindung, der Einführung und Bekanntmachung neuer Präparate verknüpft sind, aufzubringen, so wird die Industrie dieser wichtigen Fabrikationszweige bedeutende Einschränkungen erfahren müssen. Eine solche Eventualität müßte aber nicht bloß im Interesse der deutschen Industrie, welche sich gerade auf diesem Gebiete einen hervorragenden Namen in der ganzen Welt errungen hat, sondern von dem Standpunkte der chemischen und medizinischen Wissenschaft aus tief beklagt werden.“

Ich möchte hier vor allen Dingen aber die Frage erörtern, ob dem Patienten mit der meistens nicht einmal sehr erheblichen Herabsetzung der Arzneikosten, die durch die Verwendung der Ersatzprodukte an Stelle der Originale herbeigeführt wird, in allen Fällen gedient ist. Nun, nach dem reichhaltigen Material, welches ich Ihnen heute vortragen konnte, wird die Beantwortung dieser Frage nicht mehr sehr schwer sein. Der Arzt entschließt sich zur Anwendung eines neuen Arzneimittels auf Grund von Erfahrungen, die in der Literatur niedergelegt, und die ausschließlich mit den Originalpräparaten gemacht sind. Wenn jetzt der Arzt Gelegenheit hat, ein Ersatzprodukt kennen zu lernen, welches von einer ihm als zuverlässig bekannten Fabrik in einwandfreier Beschaffenheit zu billigerem Preise in den Verkehr gebracht wird, so mag er es verordnen, aber er vergesse nicht, auch die gewünschte Marke hinzuzufügen. Nur die generelle Ausschließung der Originale und ihre prinzipielle Ersetzung durch die chemisch identischen Präparate, wie sie von vielen Kassen leider in Unkenntnis der bestehenden Verhältnisse verlangt und von vielen Ärzten aus derselben Unkenntnis heraus zugestanden wird, ist doch ganz entschieden zu verwerfen. Sieht man sich die Qualität der Ersatzpräparate genauer an, so wird man leicht erkennen, daß auch der sparsamen Kassenverwaltung mit der grundsätzlichen Verwerfung der Originale nicht gedient ist. Mit dem wohl ausprobierten Original, wenn es auch um ein geringes teurer ist, wird der Arzt schnellere und sicherere Erfolge haben, als mit dem minderwertigen Ersatzprodukt, und die Kasse wird von den schnelleren Erfolgen nur profitieren. Wenn der Arzt die Fabrikate einer Afterindustrie, wie ich sie heute geschildert habe, verordnet, dann schädigt er sein eigenes Renommee, er schädigt den guten Ruf unserer chemischen Industrie, und er schädigt vor allen Dingen den Patienten, dessen

Wohl ihm doch in allen Fällen *suprema lex* sein wird, und dem gegenüber kommt doch die geringe Erniedrigung der Kosten wahrlich nicht in Frage. Der Arzt vergesse niemals, daß sich unter der Bezeichnung „chemisch identisch“ und „gleichwertig“ oft sehr minderwertige Produkte verbergen, und verordne Ersatzpräparate nur dann, wenn er sicher ist, daß das einwandfreie Produkt einer einwandfreien Firma verabfolgt wird. [A. 113.]

Literatur.

- 1) Linke, Ber. D. pharm. Ges. 1902.
- 2) Waldmann, Über Aristolprüfungen (Apothekerztg. 1904, Nr. 46).
- 3) Troll, Zur Kontrolle neuer Arzneipräparate (Z. d. allg. Österr. Apothekervereins 1905, Nr. 17).
- 4) Müller, Zur Charakteristik der Ersatzpräparate (Pharmazeutische Post 1905, 277).
- 5) Eichengrün, Umgehung des Wortschutzes für pharmazeutische Präparate in der Schweiz (diese Z. 19, 708 [1906]).
- 6) Thomann, (Schweizer Wochenschrift f. Ch. u. Pharm. 1906, Nr. 40).
- 7) Eichengrün, Das Schweizer Patentgesetz und die Schweizer Contrefaçons (diese Z. 19, 2017 [1906]).
- 8) Thal, Über das Tannalbin (Apothekerztg. 1906, Nr. 41).
- 9) Oesterle, Contrefaçons von Arzneimitteln (Schweiz. Wochenschrift 1906, Nr. 3).
- 10) Mannich, Über ein mit Parachloracetanilid verfälschtes Phenacetin (Ber. pharm. Ges. 1906, Nr. 2).
- 11) Die sog. „Ersatzprodukte“ neuer Arzneipräparate (Pharmaz. Post 1906, Nr. 14).
- 12) Thal, Ichthyol und seine Ersatzpräparate (Pharm. Ztg. 1909, Nr. 1).
- 13) Dichgans, Acidum acetylosalicylicum (Pharm. Ztg. 1909, Nr. 5).
- 14) Dichgans, Acetylosalicylsäuretabletten (Pharm. Ztg. 1909, Nr. 86).
- 15) Madsen, Aspirin-Acidum acetylosalicylicum (Pharm. Ztg. 1909, Nr. 21).
- 16) Anselmino (Ber. pharm. Ges. 20, 545 [1910]).
- 17) Zernik, Ein verfälschtes Acetparamidol-salol (Apothekerztg. 1908, Nr. 90).
- 18) Frerichs, Verfälschte Arzneimittel aus der Schweiz (Apothekerztg. 1908, Nr. 105).
- 19) Laves, Über die Untersuchung neuer Arzneimittel (Apothekerztg. 1909, Nr. 57).
- 20) Linke, Über Ersatzpräparate im allgemeinen und die des Tannalbins im besonderen (Apothekerztg. 1910, Nr. 65 u. 66).
- 21) Über die sog. Ersatzpräparate (Riedels Berichte 1911).
- 22) Gugelmeier, Original- und Ersatzpräparate (Pharm. Ztg. 1911, Nr. 41).
- 23) Über Ersatzpräparate des Ferratins (Pharmazeutische Ztg. 1911, Nr. 43).
- 23a) Lorenzen, Theobrominnatriumsalicylat (Pharm. Ztg. 1911, Nr. 43).
- 24) Über Arzneinachahmungen (Neue Therapie 1904, November).
- 25) Heine (Ärztliche Rundschau 1906).
- 26) Cohn, Sollen Hypnotica als Tabletten oder als Pulver verordnet werden? (Medizinische Klinik 1907, Nr. 6).
- 27) Ruhemann, Originalmarke oder Substitute? (Medizinische Klinik 1908, Nr. 14).
- 28) Arnold, Vergleichende Analysen von Kresolseifen (Z. f. Medizinalbeamte 1908, Heft 9).
- 29) Merkel (Deutsches Archiv f. klinische Medizin 84).

30) Justus, Betrachtungen über Contrefaçons, Imitationen, Ersatzpräparate und ähnliche Dinge (Ärztliche Vierteljahrsrundschau 1909, Nr. 1).

31) Steinbach, Über Ersatzpräparate (Therap. Ber. 1909, Nr. 6).

32) Duliére, A propos de falsifications (Ann. de Pharmacie 1904, Nr. 1).

33) Duyk, (Bll. de la Soc. Royale de pharm. de Bruxelles 1905, 138).

34) Schamelhout, Über neue Arzneipräparate (Bll. de la Soc. Royale de pharm. de Bruxelles 1905).

35) Paulavski, (Gaz. des Hopitaux 1905, Nr. 44).

36) Medon, (Concurs médical 1906, Nr. 5).

37) Lejasse, Substitutions et falsifications médicamenteuses (Scalpel 1909, v. 4./3.).

38) Mohr, Les contrefaçons des produits de marque (Bll. des Sciences pharmacol. 1909, Nr. 7).

39) Bardet, (la Province médicale 1909, 3. April).

40) Mayet, Substitutions pharmaceutiques (La Province médicale 24, 159 [1911]).

41) Pacific Drug Review 1910, Nr. 8.

42) „Ordine dei Sanitari“ Padova, Substituierung von Heilmitteln durch deren Ersatzpräparate. (Bolletino Chimico-Farmaceutico Milano 1906, Januar).

43) Die patentierten und die „gleichwertigen“ Produkte. (Bolletino della Camera Sanitaria, Venezia 1908, April).

44) Patta, Nota intorno a campioni di Salicilato di Teobromina e Sodio di varia provenienza (Arch. die Farmacologia sperimentale e Science affini 8, Hft. 2, [1909]).

45) Patta, Farmaci sintetici e loro sostituzioni commerciali (Arch. di Farmacologia sperimentale e Science affini 1909, Juni).

46) Choretzky, Aspirin Bayer und Surrogate (Farmaz. westnik 1904, 132).

47) Choretzky, (Farmaz. westnik 1905, Nr. 31—36).

48) Über die Patentmittel und deren Fälschungen und Substitute (Pharmaz. Journal [russ.] 1908, vom 8./3.).

49) Über identische Präparate (Farmazewitscheski Trud 1908, Heft 22).

50) Schwerin, Über den Bezug von patentierten Präparaten (Ärztl. sanitäre Chronik des Gouv. Saratow 1908, Februar).

51) Bernstein, Die Frage des Bezuges von patentierten Präparaten (Ärztl. sanitäre Chronik des Gouv. Saratow).

52) Abramowitsch, Über identische Präparate und Surrogate (Farmazewitscheski Trud 1909, Heft 20).

53) Slowzow, Über die sog. identischen Arzneimittel oder Synonyme (Ärztelkalender 1911, Ref. Pharm. Ztg. 1911, Nr. 33).

54) Wateff, Der Verkauf der Surrogate statt der Arzneimittel und die Folgen davon (Bulgariski lekar 1907, Nr. 23—24).

55) Untersuchungen von Dr. Kircher, öffentl. Chemiker in Höchst a. M., mitgeteilt durch die Höchster Farbwerke.

56) Untersuchungen von Dr. Kreis, Kantonschemiker in Basel, mitgeteilt durch die Firma Hoffmann-La Roche & Co.

57) Untersuchungen von Dr. Popp, vereid. Gerichtschemiker in Frankfurt a. M., mitgeteilt durch die Firma Zimmer & Co.

58) Mitteilung der Firma von Heyden, Dresden-Radebeul.

59) Mitteilung der Elberfelder Farbenfabriken.

Zur Chemie des Eisenbetons.

Über die Entrostung des Eisens im Eisenbeton.

Von Prof. ED. DONATH.

Aus dem Laboratorium für chemische Technologie I an der deutschen technischen Hochschule in Brünn.

(Eingeg. 15./6. 1911.)

Bekanntlich ist es eine der vorteilhaftesten Eigenschaften des Betons, daß das eingebettete Eisen nicht nur vor dem Rosten geschützt ist, sondern daß auch rostiges Eisen durch den Beton bzw. den Zement, in den es eingebettet ist, entrostet, und der Rost von dem Zement chemisch verändert, gewissermaßen aufgenommen und von dem Eisen entfernt wird. Der erhärtete Zement haftet außerdem mit großer Energie am Eisen.

Über die Ursachen dieser Entrostung liegen in der deutschen Literatur, soviel mir bekannt ist, wesentlich dreierlei Anschauungen vor. Ich habe dieselben einer experimentellen Prüfung unterworfen und möchte im folgenden die Frage eingehender besprechen.

Zunächst hielt ich es für notwendig, die nähere Zusammensetzung des Rostes zu kennen, denn trotz der vielfachen und namentlich in letzterer Zeit ausgeführten umfassenden Untersuchungen über den Vorgang des Rostens selbst¹⁾ finde ich über die Zusammensetzung des Rostes keine näheren Angaben in der mir zugänglichen Literatur. Auf meine Veranlassung hat zunächst Herr Assistent A. Indra die Analyse von vier Rosten durchgeführt, deren Resultate in folgender Tabelle zusammengestellt sind.

Nr. I: Rost von einer Stahlbombe, die flüssige schweflige Säure enthielt; Nr. II: blättriger Rost von der Außenfläche eines im Freien gelagerten Dampfkessels; Nr. III: Rost von einem gußeisernen Maschinenfundament; Nr. IV: Rost von einem Drahtgeflecht.

	Rost Nr. I	II	III	IV
Feuchtigkeit	4,41	1,74	2,35	1,60
Kohlensäure (CO ₂) . . .	0,83	0,25	0,65	0,93
Gebundenes Wasser . . .	12,21	7,53	6,23	1,57
Kieselsäure (SiO ₂) . . .	0,49	0,46	3,32	0,83
Phosphorsäure (P ₂ O ₅) . .	0,46	0,08	0,43	0,22
Schwefelsäure (SO ₃) . .	2,72	0,06	0,18	0,06
Ammoniak ²⁾	1,07	0,02	0,06	0,02
Eisenoxydul (FeO) . . .	2,23	2,79	6,04	1,03
Eisenoxyd (Fe ₂ O ₃) . . .	74,52	86,45	78,56	92,94
Manganoxyd (Mn ₂ O ₃) . .	0,23	0,33	1,69	0,40
Graphit	?	?	0,49	?

Wenngleich aus vier Analysen nicht auf die Beschaffenheit des Rostes im allgemeinen sicher ge-

¹⁾ Siehe insbesondere: Heyn und Bauer, „Über den Angriff des Eisens durch Wasser und wässrige Lösungen“ (Mitteilg. v. Materialprüfungsamt 1908, 19), und Andström, „Beitrag zur Kenntnis des Rostens des Eisens“ (Z. anorg. Chem. 69; Heft 1).

²⁾ Der erhöhte Ammoniakgehalt von Rost I rührt wahrscheinlich daher, daß der Rost der Bombe, die in einer häufiger SO₂ enthaltenden Atmosphäre sich befand, davon eine gewisse Menge anzog, wodurch wieder eine stärkere Absorption von Ammoniak, das stets in der Luft vorhanden ist, bewirkt wurde.