

nützlich? Oder ist es ein Luxus? Der Wert von Forschungsinstituten, welche die wissenschaftlichen Grundlagen bestimmter Industrien vertieft sollen, wie derjenigen der Kohle, des Eisens und der übrigen Metalle, des Leders, der Faserstoffe, leuchtet jedem ein. Brauchen wir aber heute in Deutschland neben unseren Hochschullaboratorien Forschungsinstitute zur Pflege der rein wissenschaftlichen Chemie?

Wie unsere chemische Industrie hierüber denkt, bezeugt sie unzweideutig, indem sie trotz der Unsicherheit ihrer eigenen Lage die Mittel für unser Institut zur Verfügung stellt. Und jeder Einsichtige wird ihr recht geben müssen.

Der Wert der Forschung und der Wissenschaft für die Wirtschaft und für die Stärke eines Volkes: bis zum Überdruß ist darüber bei uns wie anderwärts geredet und geschrieben worden! Aber man stellt, zumal bei der Chemie, fast immer den unmittelbaren praktischen Nutzen in den Vordergrund: daß die Chemie lehre, Naturstoffe zu veredeln, fehlende Rohstoffe zu ersetzen, die Volksgesundheit zu heben und dergleichen mehr. Die moralische Seite der Angelegenheit wird meist vernachlässigt: die Bedeutung des Geistes wissenschaftlicher Arbeit. Des Geistes, der sich umschreiben läßt durch die Worte Klarheit, Gründlichkeit, Ehrlichkeit, Selbstlosigkeit, der in der Bearbeitung und Lösung einer wissenschaftlichen Aufgabe volle innere Befriedigung sucht und findet. Ihn hat gerade die deutsche Wissenschaft immer in Ehren gehalten. In ihm erziehen unsere Hochschulen alle ihre Jünger. Er muß auch künftig in unseren Chemikern, in den technischen nicht weniger als in den wissenschaftlichen, lebendig bleiben, wenn anders sie wie bisher den chemischen Forderungen des Betriebes oder des Laboratoriums gerecht werden sollen. Daß wir in Deutschland eine solche Fülle echt wissenschaftlich fühlender, selbstloser Chemiker hatten und haben, macht das Geheimnis des Erfolges unserer chemischen Industrie aus. Aber der wissenschaftliche Geist ist bei uns heute hart bedroht. Wer könnte es leugnen? Es nagen an ihm die Mächte des Unverständes, der Not und des Eigennutzes. Schwäche er dahin, es stände bald schlecht um unsere chemische Wissenschaft. In kurzem würden die Wurzeln des stattlichen Baumes unserer Industrie zu kranken anfangen. Wenn er auch noch eine Zeit lang grüne und Früchte trüge, die dem Sorglosen, nicht auf die Zukunft Bedachten behagen: er wäre sicherem Untergange geweiht.

Es ist eine Lebensfrage für unser Volk, daß der wissenschaftliche Geist erhalten bleibt. Das geht nicht ohne sorgfältige Pflege der Forschung. Der Forschung nicht nur im Bereiche der Chemie und der anderen sogenannten exakten Wissenschaften. Nein: besonders auch bei den Geisteswissenschaften. Aus ihnen, in ihrer Entrücktheit von unmittelbarer praktischer Anwendung, quillt — nomen et omen! — der wissenschaftliche Geist besonders klar. Bei den technischen und Naturwissenschaften gefährden ihn wohl gelegentlich die engeren Beziehungen, die hier zwischen Wissenschaft und praktischer Ausmündung bestehen.

Unsere chemische wissenschaftliche Forschung leidet trotz aller Hilfsmaßnahmen heute bitter Not. Soweit sie besondere Anforderungen an Zeit und experimentelle Hilfsmittel stellen muß, ist sie an ihren Hauptpflegestätten, den Hochschullaboratorien, durch die Geldknappheit, aber auch durch die Überflutung der Institute mit Studierenden und das dadurch bedingte Anschwellen der Unterrichts-, Verwaltungs- und Prüfungsgeschäfte äußerst erschwert. Vielfach beginnt es an wissenschaftlichem Nachwuchs zu fehlen, weil die akademischen Stellen die alte magnetische Kraft verlieren. Unter diesen Umständen kommt den Forschungsinstituten unzweifelhaft eine weit größere Bedeutung für die Forschung zu als früher. Die verhältnismäßig größeren Mittel, die aus den Zeiten des Überflusses vorhandenen Spezialausrüstungen und die Ruhe der von Unterrichtsverpflichtungen befreiten Arbeit gestatten dort die Durchführung mancher wissenschaftlichen Untersuchungen, die an deutschen Hochschulinstituten nicht mehr möglich sind. In seiner Eigenart ist das Forschungsinstitut heute eine starke und wichtige Stütze der Forschung und des wissenschaftlichen Geistes.

Der wissenschaftliche Geist, der Geist der ernsten Arbeit, der Aufrichtigkeit, der uneigennützigen Hingabe, hat unendliche Wichtigkeit für Deutschlands Zukunft. Wer auf den Wiederaufstieg unseres Volkes hofft, muß sehnlich wünschen, daß wir uns diesen Geist ungeschwächt bewahren. Ist er doch einer der wenigen Keime, von denen aus unsere durch die staatliche und wirtschaftliche Unsicherheit, durch Selbstsucht und Gleichgültigkeit zerflossene Moral wieder zur alten Reinheit und Festigkeit kristallisieren kann.

In ruhiger Klarheit leuchtet der Stern des wissenschaftlichen Geistes über der Lebensarbeit Ernst Beckmanns. Wir grüßen jenen zugleich, wenn wir dem hochverdienten Forscher und Lehrer bei seinem Eintritte ins achte Jahrzehnt unsere dankbaren Glückwünsche darbringen.

Genormte Arzneimittel. Ein Beitrag zur Neubearbeitung des Deutschen Arzneibuches*).

Von THEODOR PAUL.

1. Definition chemischer Stoffe. Reinheitsgrad der chemischen Handelspräparate.

Jeder einheitliche Stoff besitzt eine Reihe stets zusammen vorkommender Eigenschaften, durch die er definiert (gekennzeichnet) ist. Unter einem definierten Stoff hat man streng genommen einen Stoff zu verstehen, der in solcher Reinheit vorliegt, daß er nur die für ihn charakteristischen (spezifischen) Eigenschaften besitzt. Derart reine, d. h. absolut reine Stoffe gibt es in Wirklichkeit nicht und kann es nicht geben, da sie, abgesehen von den Fremdstoffen, die von den zur Darstellung dienenden Ausgangsstoffen herrühren, bei der Herstellung und Aufbewahrung in Berührung mit andern Stoffen (festen, flüssigen und gasförmigen) kommen und dadurch verunreinigt werden. Es hängt lediglich von der Menge des zur Prüfung in Arbeit genommenen Stoffes und von der Empfindlichkeit der benutzten analytischen Methoden ab, inwieweit die Anwesenheit von Fremdstoffen nachweisbar ist. Dies soll auch an dieser Stelle ausdrücklich hervorgehoben werden, da man immer und immer wieder auch in sonst gut unterrichteten Fachkreisen der Meinung begegnet, daß es „absolut“ reine Stoffe gäbe.

In der analytischen Chemie versteht man unter gut definierten Stoffen solche, die man bequem und genau messen kann. Solche Stoffe sind z. B. Baryumsulfat, Chromioxyd, metallisches Silber, die sich nach dem Trocknen an der Luft nicht merklich verändern, insbesondere nicht Wasser aufnehmen oder abgeben und das Erhitzen bis zur schwachen Dunkelrotglut ertragen können, ohne daß sie chemische Änderungen erleiden. Außerdem muß ihre chemische Zusammensetzung einheitlich sein und einer bestimmten chemischen Formel entsprechen. Hierher gehören auch die sogenannten Urtiterstoffe (Normalstoffe der Maßanalyse), wie z. B. Kaliumdichromat, Kalium-tetraoxalat, Natriumchlorid.

Die im Handel vorkommenden Präparate besitzen sehr verschiedene Reinheitsgrade. Nach den üblichen Bezeichnungen kann man sie folgendermaßen einteilen:

1. Roh (crudum),
2. technisch rein,
3. gereinigt (depuratum),
4. chemisch rein,
5. ganz rein (purissimum),
6. zur Analyse (pro analysi),
7. zur Analyse mit Garantieschein.

Dies ist eine sehr unvollkommene Charakterisierung, deren Mängel noch dadurch vermehrt werden, daß in den Waren- und Preisverzeich-

*) Bei der Niederschrift dieser Betrachtungen, die zum großen Teil auf dem Gebiete der physikalischen Chemie liegen, wurden in mir die starken Eindrücke wieder wach, die ich im Jahre 1888 bei meinem Eintritt als Praktikant in das unter der genialen Leitung von Wilhelm Ostwald stehende II. Chemische Laboratorium der Universität Leipzig empfing. Aus diesem Laboratorium ging später das physikalisch-chemische Universitätsinstitut hervor. Diese Eindrücke wurden in erster Linie hervorgerufen durch die Persönlichkeit Ostwalds und durch seine bedeutenden Mitarbeiter, von denen hier nur genannt seien: Svante Arrhenius, W. Nernst, E. Beckmann, J. Wagner und M. Le Blanc. Dazu kam die große Zahl der aus allen Weltteilen und namentlich aus Rußland, England und Nordamerika herzufließenden Chemiker, die später in ihrer Heimat zum großen Teil zu leitenden Stellungen gelangt sind. Es gab damals wohl keinen bedeutenden physikalischen Chemiker, der nicht eine Zeit lang „bei Ostwald“ gearbeitet oder wenigstens sein Institut besucht hätte. Es war die klassische Zeit der physikalischen Chemie! Im Laboratorium wurden die Arbeiten des einzelnen im Gespräch und Kolloquium gefördert. Diesen Geist selbstloser gemeinsamer Arbeit, der auch heute noch die Hauptversammlungen der Deutschen Bunsengesellschaft für angewandte physikalische Chemie beherrscht und diese Zusammenkünfte so anziehend macht, habe ich in meinem späteren Leben in anderen Laboratorien lebhaft vermäßt.

Zunächst war ich in der unter der Leitung von Ernst Beckmann stehenden Abteilung tätig, der damals mit den nach ihm benannten „Umlagerungen“ beschäftigt war und gerade mit seinen so überaus erfolgreichen kryoskopischen und ebullioskopischen Arbeiten zur Ermittlung der Molekulargrößen begonnen hatte. Der damaligen schönen Tradition folgend, daß der junge physikalische Chemiker nach der analytisch-chemischen Ausbildung zunächst mit der organischen Chemie vertraut gemacht werden sollte, begann ich unter Beckmanns Führung mit einer Untersuchung über das Verhalten von Ketonen und Aldehyden gegenüber metallischem Natrium. Später nach der Berufung Beckmanns nach Gießen wurde ich sein Nachfolger. Dankbaren Herzens gedenke ich heute meines Lehrers, der mir in meinem späteren Leben stets ein wohlwollender Freund und Berater war, und ich bringe ihm zu seinem 70. Geburtstage, den zu feiern wir uns jetzt anschicken, die herzlichsten Wünsche für sein ferner Wohlergehen dar.

nissen in der Regel nähere Angaben darüber fehlen, welchem Reinheitsgrad die einzelnen Bezeichnungen entsprechen. Gelegentlich wird im Handel auch der Versuch gemacht, statt jener Reinheitsbezeichnungen die Art und Menge der Fremdstoffe anzugeben, mit denen die Präparate verunreinigt sind. Leider hat sich dieses durchaus zweckmäßige Verfahren nicht allgemein einzubürgern vermocht.

Die Physikalisch-Technische Reichsanstalt in Berlin-Charlottenburg läßt in neuerer Zeit Metalle von hohem Reinheitsgrade für wissenschaftliche Zwecke in den Handel bringen, deren Einzelverunreinigungen nach Art und Menge auf einem jeder Packung beigefügten Prüfungsschein angegeben sind. Sie führen die Bezeichnung „normierte Metalle“. Nach F. Mylius¹⁾ erhält man eine zweckmäßige Übersicht der Reinheitsgrade, wenn man das Verhältnis des Gewichtes der Fremdstoffe zur Hauptmasse des Präparates in Zehnerpotenzen ausdrückt. Es lassen sich so bestimmte Reinigungsstufen abgrenzen, deren Ordnungsbezeichnung sich dem Gedächtnis leicht einprägt.

| Reinigungsstufen | Anteil der Fremdstoffe in Prozenten | Verhältnis der maximalen Verunreinigungen zur Hauptmasse |
|--------------------|-------------------------------------|--|
| 1. Stufe | 1 bis 10 | 1 : 10 ¹ |
| 2. " | 0,1 " 1 | 1 : 10 ² |
| 3. " | 0,01 " 0,1 | 1 : 10 ³ |
| 4. " | 0,001 " 0,01 | 1 : 10 ⁴ |
| 5. " | 0,0001 " 0,001 | 1 : 10 ⁵ |
| 6. " | 0,00001 " 0,0001 | 1 : 10 ⁶ |

Als „Spur“ wird eine Verunreinigung unter 0,001% verstanden.

Die auf Veranlassung der Physikalisch-Technischen Reichsanstalt hergestellten „normierten Metalle“, die mit zu den reinsten bisher dargestellten Präparaten zählen dürften, gehören im allgemeinen der vierten Reinigungsstufe an. Die Gesamtheit der Fremdstoffe beträgt also ungefähr 0,01%.

Bei den von der Firma C. A. F. Kahlbaum²⁾ gelieferten Präparaten „zur Analyse mit Garantieschein“ werden die quantitativ nicht mehr sicher bestimmmbaren Verunreinigungen in folgender Weise bezeichnet:

Spur = weniger als $1/10$ mg in 10 g Substanz = 0,001 %.

Kaum Spur = " $1/20$ mg " 10 g = 0,0005 %.

Hauch = " $1/100$ mg " 10 g = 0,0001 %.

2. Die Anforderungen der Arzneibücher an den Reinheitsgrad der chemischen Präparate.

Das erste Bedürfnis, chemische Präparate von besonderer Reinheit herzustellen, hat sich wohl zum Zwecke ihrer medizinischen Verwendung geltend gemacht. Dies war nötig, weil in früheren Jahrhunderten die allgemeinen chemischen Kenntnisse und die analytisch-chemischen Hilfsmittel zum Teil noch sehr mangelhaft waren. So wissen wir, daß die damals medizinisch ungemein viel gebrauchten Antimonpräparate ziemlich stark mit Arsen verunreinigt waren, und es ist wahrscheinlich, daß die arzneiliche Wirkung, die man vielen Antimonpräparaten zuschrieb, wesentlich auf das starkwirkende Arsen zurückzuführen sind³⁾. Vielleicht hängt damit auch die auffällige Erscheinung zusammen, daß der Gebrauch der Antimonpräparate, die jetzt kein Arsen mehr enthalten, in neuerer Zeit sehr zurückgegangen ist. Mit dem Fortschreiten der analytischen Chemie und der Vervollkommenung der technischen Hilfsmittel zur Herstellung der chemischen Präparate in größerem Maßstabe haben die Arzneibücher der einzelnen Kulturstaaten immer größere Anforderungen an die Reinheit der chemischen Präparate gestellt. In den letzten Jahrzehnten war bei der Bearbeitung der neuen Ausgaben der Arzneibücher geradezu ein Wettstreit der Länder zu beobachten, die höchsten Anforderungen zu stellen. So berechtigt auch für den ersten Augenblick ein solches Verfahren erscheinen mag, so unzweckmäßig ist es bei näherer Prüfung. Das Bestreben, nur möglichst reine Präparate zu medizinischem

¹⁾ F. Mylius, Reinheitsgrade von Metallen des Handels. Ztschr. f. anorg. Chem. 74, 407 [1912]. Derselbe, Normierte Metalle, Ztschr. f. Elektrochemie 23, 152 [1917].

²⁾ C. A. F. Kahlbaum, Preisliste wissenschaftlicher Präparate vom April 1914.

³⁾ Angelus Sala sagt in seiner *Anatomia antimonii* (1617), bei dem Gebrauch von Arzneimitteln, die aus Spiegelglanz bereitet seien, müsse man hauptsächlich wegen des Arsenikgehaltes des letzteren sehr vorsichtig sein (H. Kopp, Geschichte der Chemie, Teil 4, S. 101).

Casper Neumann (Medizin. Chymie, 1754, 4. Band, 1. Teil, S. 153) glaubt, daß die „vis emetic“ von arsenikalischen Teilen abhängt. (Mitteilung von Herrn Dr. Ernst Darmstaedter, München.)

Die Ansicht Neumanns bedarf insofern einer Berichtigung, als das Antimon eine spezifisch brechenerregende Wirkung besitzt, die dem Arsen nur in größeren Gaben zukommt.

Gebrauch zuzulassen, hat zu einer wesentlichen Verteuerung derselben geführt, da die Beseitigung und Fernhaltung von „Spuren“ der Fremdstoffe kostspielige Maßnahmen bei der Auswahl und Reinigung des Ausgangsmaterials sowie bei der Herstellung, Aufbewahrung und Verpackung erfordern.

Es fragt sich nun, ob oder inwieweit so hohe Anforderungen an den Reinheitsgrad der Arzneipräparate sachlich gerechtfertigt sind. Als Richtlinie hierfür hat der ganz allgemein geltende Grundsatz zu dienen: Es ist unwissenschaftlich und unwirtschaftlich, ein chemisches Präparat von größerem Reinheitsgrad zu benutzen, als es für den betreffenden Zweck erforderlich ist. So würde es, um einige drastische Beispiele anzuführen, eine große Verschwendungen an Arbeit und Material bedeuten, wenn jemand zur Herstellung einer volumetrischen Lösung ein so reines Wasser benutzen wollte, wie es F. Kohlrausch 1894 für seine elektrischen Widerstandsmessungen zum Zwecke der Bestimmung der elektrolytischen Dissoziation des Wassers durch wiederholte Destillation im luftleeren Raum herstellte, oder wie es auch nur für die elektrischen Leitfähigkeitsmessungen in den physikalisch-chemischen Laboratorien verwendet wird. Für den vorgenannten Zweck genügt jedes gewöhnliche destillierte, unter Umständen dann noch durch Auskochen oder Durchlüften von Kohlensäure befreite Wasser, sofern es sachgemäß hergestellt ist. R. Bunsen stellte bei der Ausarbeitung seiner spektralanalytischen Methoden nach umständlichen und zeitraubenden Verfahren Natrium- und Kaliumsalze her, die im Spektralapparat nicht mehr die Spektrallinien fremder Metalle zeigten. Es wäre geradezu ein wissenschaftlicher Unfug, wenn man Präparate von so hohem Reinheitsgrad zur Herstellung der üblichen Laboratoriumsreagenzien benützen, oder wenn jemand zur Herstellung des Wasserstoffs bei Vorlesungsversuchen genormtes Zink der Physikalisch-Technischen Reichsanstalt verwenden wollte. Auf einer ähnlichen Stufe der Unwissenschaftlichkeit und Unwirtschaftlichkeit steht die Forderung der Arzneibücher, daß z. B. das Natriumbikarbonat keine Chloride oder höchstens Spuren davon enthalten darf. Beim medizinischen Gebrauch stört ein geringer Chlorgehalt durchaus nicht, da der Inhalt des Magendarmkanals wie alle Körperflüssigkeiten erhebliche Mengen von Chloriden enthalten. Ebenso wenig stören geringe Verunreinigungen mit Sulfaten oder gewissen Schwermetallsalzen. Bei giftig wirkenden Fremdstoffen, wie z. B. Arsen und Blei, muß man natürlich besondere Vorsicht walten lassen, aber auch hier sollte man nicht weitergehen, als es unbedingt nötig ist. Eine sachgemäße Herabsetzung der Forderungen an den Reinheitsgrad der Arzneimittel bedeutet keinesfalls, wie von verschiedenen Seiten anlässlich eines von mir in diesem Sinne bereits vor mehreren Jahren gemachten Vorschlags geäußert worden ist, einen Rückschritt, sondern einen entschiedenen Fortschritt in wissenschaftlicher und wirtschaftlicher Hinsicht. Ähnliche Ausschauungen haben unlängst auch A. Tschirch, P. Vasterling u. a. geäußert. Welche Bedeutung ein solches Verfahren gerade in der gegenwärtigen Zeit stärkster wirtschaftlicher Not für Deutschland besitzt und wohl noch auf Jahre hinaus haben wird, braucht an dieser Stelle nicht ausgeführt zu werden⁴⁾.

3. Normung der Arzneimittel.

Im Gegensatz zu den meist übertriebenen und wissenschaftlich nicht zu rechtfertigenden Anforderungen an den Reinheitsgrad der Präparate werden in den Arzneibüchern vielfach die chemischen und besonders physikalisch-chemischen Eigenschaften derselben zu wenig berücksichtigt. Dies kann, da auch bei Abwesenheit von Verunreinigungen die Eigenschaften der Stoffe je nach ihrem Zustand — Formart, Oberflächenentwicklung und anderes — noch sehr schwanken können, Anlaß geben, daß die therapeutische Wirksamkeit beeinträchtigt, ja unter Umständen ganz in Frage gestellt wird.

Eine große Rolle spielen in der Therapie die Eisenpräparate. Beim reduzierten Eisen (*ferrum reductum*) begnügen sich das deutsche Arzneibuch, wie auch die meisten anderen Arzneibücher, mit der Feststellung des Gehaltes an elementarem Eisen und der qualitativen Prüfung auf Verunreinigungen mit Schwefel, Arsen und wasserlöslichen Salzen. Bei der therapeutischen Verwendung kommt es aber darauf an, daß das Präparat im Magendarmkanal leicht gelöst und resorbiert wird. Dies hängt in erster Linie von der chemischen Zusammensetzung ab, da das Präparat neben dem elementaren Eisen wesentliche

⁴⁾ Die Verhältnisse liegen hier ähnlich, wie früher bei den Analysen der Mineral- und Badewässer. Es war im Laufe der Zeit üblich geworden, daß der Gehalt an gelösten Stoffen bis auf die 5., ja 6. und 7. Dezimale angegeben werden mußte, falls die Analyse als „genau“ gelten sollte. Die Zurückführung auf das wissenschaftlich gerechtfertigte Maß (Begrenzung auf höchstens vier geltende Ziffern) wurde erst durch das 1907 unter Mitwirkung des Kaiserlichen Gesundheitsamtes herausgegebene Deutsche Bäderbuch (Verlag von J. J. Weber, Leipzig 1907) veranlaßt.

Mengen (bis 10% und darüber) von Eisensauerstoffverbindungen enthält, deren Löslichkeit in sehr verdünnten Säuren verschieden sein kann, und die auch zur physikalisch-chemischen Beschaffenheit des Präparates in Beziehung stehen. Wir wissen neuerdings, daß der Vorgang der Reduktion des Eisenoxyds durch Wasserstoff im wesentlichen in drei Stufen verläuft, wobei die Gleichgewichte zwischen den Stoffen Fe_2O_3 , $Fe_2O_4 \cdot FeO$, Fe und Wasserdampf eine Rolle spielen. Es sollte daher, solange es nicht möglich ist, die erforderlichen Eigenschaften des reduzierten Eisens durch eine Prüfung des fertigen Präparates sicherzustellen, vorgeschrieben werden, daß dessen Herstellung unter besonderen Versuchsbedingungen geschieht (Eigenschaften des als Ausgangsmaterial dienenden Eisenoxyds, Einhalten einer bestimmten Temperatur bei der Reduktion usw.).

Früher teilte man die Eisenpräparate beim medizinischen Gebrauch ein: in milde Eisenmittel (Martialia mitiora), die ausschließlich „entfernte“ Wirkung besäßen, und starkwirkende Eisenmittel (Martialia fortiora), die neben der „entfernten“ auch ausgesprochene „auf Affinität zu Eiweißstoffen beruhende örtliche Wirkung“ hätten. Neuerdings konnte festgestellt werden, daß die chemische Reaktionsfähigkeit der Eisenpräparate gegenüber dem Protoplasma und den Geweben des Körpers Hand in Hand geht mit der Fähigkeit, Eisenionen zu bilden. Je größer diese ist, um so stärker ist die örtliche Reizwirkung. Letzteres ist besonders der Fall bei den gut ionisierten Eisensalzen, gleichgültig, ob sie auf Wunden, in den Magen oder in die Blutbahn gelangen. Es sei nur an das Eisenchlorid ($FeCl_3$) erinnert, das eine erhebliche Ätzwirkung besitzt und beim Zusammenbringen mit Blut Koagulation hervorruft, so daß dieses Präparat als blutstillendes Mittel auf Wunden und innerlich als hämostyptisches Medikament dienen kann. Intravenös wirken die gut ionisierten Eisensalze, abgesehen von der Thrombosenbildung, stark giftig, während dies bei den hochkomplexen Verbindungen und Eiseneiweißpräparaten im allgemeinen nicht der Fall ist. Es muß daher unsere Aufgabe sein, zur Erzielung bestimmter therapeutischer Wirkungen die Eisenpräparate hinsichtlich ihrer Fähigkeit, Eisenionen zu bilden, besser zu charakterisieren als bisher und, wenn möglich, neue gut definierte Eisenpräparate herzustellen.

In anderen Fällen spielt der Verteilungszustand, d. h. die Oberflächenentwicklung, eine wesentliche Rolle, da von ihr die chemische Reaktionsfähigkeit und damit auch die pharmakologische Wirkung abhängt. Bei Verringerung der Korngröße wächst die in einer bestimmten Gewichtsmenge vorhandene Oberflächengröße an. Als Beispiel hierfür können zwei Quecksilberverbindungen, das Merkurochlorid (Kalomel) und Merkuroxyd dienen, bei denen sich schon seit langer Zeit das Bedürfnis geltend gemacht hat, Präparate von verschiedenen Verteilungsgrad in die Arzneibücher aufzunehmen. Das durch schnelles Abkühlen des Dampfes hergestellte *Hydrargyrum chloratum vapore paratum* ist sehr fein verteilt und zeigt unter dem Mikroskop bei 100facher Vergrößerung nur vereinzelte Kristallchen. Es wirkt beim innerlichen Gebrauch annähernd doppelt so stark als das durch einfache Sublimation zunächst in festen Stücken gewonnene und darauf folgende Zerkleinerung und Schlämmung hergestellte Kalomel, das nicht so fein verteilt ist und bei der gleichen Vergrößerung deutlich kristallinisch erscheint⁵⁾. Ähnlich liegen die Verhältnisse bei dem durch Fällen von wässriger Quecksilberchloridlösung mit Natronlauge hergestellten gelben Quecksilberoxyd, das sich gegenüber dem durch Erhitzen von Quecksilbernitrat unter Zusatz von Quecksilber hergestellten roten Quecksilberoxyd durch eine wesentlich feinere Verteilung und viel stärkere Wirkung auf den Organismus auszeichnet. Man sollte noch einen Schritt weiter gehen und sich bei beiden Quecksilberverbindungen und bei anderen Präparaten, bei denen es auf den Verteilungszustand ankommt, nicht nur auf die Angabe des

⁵⁾ Eine von mir in Gemeinschaft mit meinem Assistenten, Herrn Dr. R. Dietzel, an den beiden Kalomelpräparaten des Deutschen Arzneibuches angestellte Berechnung führte zu folgenden Ergebnissen. Auf Grund der vorgenommenen mikroskopischen Bestimmung der Teilchengrößen (gewöhnliches Kalomel $r = 3,8 \cdot 10^{-4}$ cm, Dampfkalomel $r = 1,8 \cdot 10^{-4}$ cm), sowie des spezifischen Gewichtes (bei beiden Präparaten $s = 7$) und unter der Annahme, daß die Kalomelteilchen Kugelform haben (die in Wirklichkeit vorhandenen Abweichungen von der Kugelform haben auf die Berechnung der Verhältniszahlen keinen wesentlichen Einfluß), beträgt in 1 Mol = 470,9 g Hg_2Cl_2

1. die Zahl der Pulverteilchen

- a) des gewöhnlichen Kalomels = $4,5 \cdot 10^{11}$
- b) des Dampfkalomels = $3,0 \cdot 10^{12}$

d. h. im Dampfkalomel ist die Zahl der Pulverteilchen etwa 6,7 mal größer als im gewöhnlichen Kalomel.

2. die Gesamtfläche der Pulverteilchen

- a) des gewöhnlichen Kalomels = $6,1 \cdot 10^5 \text{ qm} = 61 \text{ qm}$
- b) des Dampfkalomels = $1,2 \cdot 10^6 \text{ qm} = 120 \text{ qm}$

d. h. die Gesamtfläche des Dampfkalomels ist etwa doppelt so groß als diejenige des gewöhnlichen Kalomels.

Es ist bemerkenswert, daß die pharmakologische Wirkung der beiden Präparate in demselben Verhältnis steht wie die Gesamtflächen.

Herstellungsverfahrens beschränken, sondern für die Korngröße bestimmte Grenzen vorschreiben, deren Einhaltung bei dem gegenwärtigen Stande der Technik unschwer zu erreichen sein wird. Außerdem müßten Vorschriften gegeben werden, daß diese Korngröße beim Aufbewahren nicht über ein bestimmtes Maß hinausgehen darf, bzw. daß die Aufbewahrungszeit beschränkt wird.

Von besonderer Wichtigkeit ist die weitgehende Verteilung, wie sie in den kolloiden Lösungen vorliegt. So beträgt z. B. der Teilchendurchmesser in einer frisch bereiteten Kollargollösung nach H. Bechhold und eigenen Messungen durchschnittlich etwa $20 \mu = 1/5000 \text{ mm}$. Die guten Erfahrungen, die man mit den kolloiden Arneipräparaten gemacht hat, haben dazu geführt, daß sich diese Anwendungsform immer mehr und mehr einbürgert und Ausdehnung findet. Es sei in dieser Beziehung nur an die kolloiden Silberpräparate erinnert, deren Zahl bereits in die Hunderte geht. Die chemische Konstitution dieser Arzneimittel konnte bis auf den heutigen Tag nur sehr unvollkommen aufgeklärt werden, so daß sich die Prüfungsvorschriften in den Arzneibüchern auf wenige allgemeine Reaktionen und die Bestimmung des Gehaltes an Silber beschränken mußten. Auch bei diesen Präparaten scheint der Gehalt der Lösungen an Silberionen die therapeutische Wirkung wesentlich zu beeinflussen. Leider weichen, wie neuere in meinem Laboratorium in Gemeinschaft mit H. Schlee ausgeführte Untersuchungen gezeigt haben, die Präparate der verschiedenen Fabriken, ja sogar der gleichen Fabrik, in diesem wesentlichen Punkte zum Teil bedeutend voneinander ab, obwohl sie den Anforderungen des Deutschen Arzneibuches vollkommen entsprechen. Deswegen müssen in dieser Richtung künftig besondere Vorschriften in die Arzneibücher aufgenommen werden, sei es die Angabe von Herstellungsverfahren, nach denen die Präparate in wirklich stets gleichbleibender Beschaffenheit bereit werden können, sei es die Bestimmung der Konzentration der Silberionen nach einer zuverlässigen Methode. Bei den kolloiden Präparaten muß ferner Sorgfalt auf den Vorgang des „Alterns“ gelegt werden, der im wesentlichen in einer Vergrößerung der kolloiden Teilchen besteht und mit deren Ausfällung, d. h. der Aufhebung des kolloiden Zustandes, endet. Die Alterungsgeschwindigkeit eines kolloiden Präparates hängt ab von seiner Herstellungsweise, der Art und Menge des zugesetzten Schutzkolloids, der Aufbewahrung (Temperatur, Licht, Beschaffenheit der Aufbewahrungsgefäß), vom Vorhandensein von Elektrolyten usw., ohne daß es bisher möglich war, über diese Einflüsse genauere Angaben zu machen. Die sich beim Altern abspielenden Vorgänge sind für die subkutane und noch mehr für die intravenöse Anwendung dieser Präparate von großer Bedeutung. Wie die Erfahrung gelehrt hat, können Lösungen, die mangelhaft hergestellt oder längere Zeit oder in ungeeigneter Weise aufbewahrt wurden, bei der Einspritzung in die Blutbahn durch die Elektrolyte oder andere Bestandteile des Blutes zur Ausscheidung gebracht werden und zu tödlich verlaufenden Thrombose Anlaß geben.

Bevor man an die Aufstellung von Prüfungsvorschriften eines Arzneimittels herantreten kann, muß dessen Normung vorgenommen werden. Unter der Normung eines Arzneimittels versteht man die Festsetzung der für seinen Verwendungszweck erforderlichen Beschaffenheit (Normen): chemische Zusammensetzung, Zustandsform, Verteilungsgrad, Gehalt an wirksamen Bestandteilen, Reinheitsgrad, Veränderungen beim Aufbewahren und sonstige Eigenschaften. Die Normung muß alles das umfassen, was für die Erzielung der maximalen therapeutischen Wirkung und für die Ausnutzung eines Arzneimittels wesentlich ist.

Soweit es sich um chemische Präparate handelt, soll die Normung von Chemikern und ärztlichen Sachverständigen unter besonderer Mitwirkung von Vertretern der chemischen Industrie erfolgen. Letztere sind am besten in der Lage zu beurteilen, ob bzw. inwieweit die an ein Präparat zu stellenden Forderungen erfüllt werden können, ohne daß eine übermäßige Verteuerung desselben eintritt.

4. Weitere Gesichtspunkte für die Prüfung der Arzneimittel.

Nachdem durch die Normung eines Präparates sein Reinheitsgrad und seine sonstigen Eigenschaften festgesetzt sind, müssen analytische Prüfungsverfahren ausgewählt oder neu ausgearbeitet werden, die die Anwesenheit der verunreinigenden Fremdstoffe erst dann erkennen lassen, wenn deren höchstzulässige Menge überschritten wird. Solche Verfahren werden bereits angewendet, wie z. B. beim Nachweis des Arsen. Dieses Element ist in der Natur und in unserer nächsten Umgebung sehr verbreitet, und es gibt kaum ein chemisches Präparat, das nicht minimale Spuren von Arsen enthält. So ist es z. B. kaum möglich, Zink, Salzsäure oder Schwefelsäure in der Fabriktechnik frei von Arsen herzustellen. Trotzdem können wir diese

Reagenzien zum Nachweis des Arsen mittels der Methode von Marsh auch in gerichtlich-chemischen Fällen benutzen. Sie ist bei der im Laboratorium allgemein üblichen Ausführung verhältnismäßig wenig empfindlich und läßt das Arsen erst dann erkennen, wenn seine Menge in der betreffenden Probe etwa 0,01 mg beträgt. In diesem Falle bildet sich ein ganz schwacher Hauch eines Arsenpiegels. Die minimalen Arsenmengen, die noch in den „arsenfreien“ Reagenzien vorhanden sind, entziehen sich hierbei dem Nachweis vollständig. Ähnlich liegen die Verhältnisse bei der Prüfung der Arzneimittel auf Arsen mit Zinnchloridlösung (Bettendorfs Reagens), dessen Empfindlichkeitsgrenze ebenfalls bei etwa 0,01 mg Arsen liegt. Sollte für den Nachweis der bei einzelnen Arzneimitteln zugelassenen Fremdstoffmengen kein brauchbares direktes Verfahren ermittelt werden können, so bleibt immer noch der Weg gangbar, die Arzneistofflösungen vor Ausführung der Reaktion entsprechend zu verdünnen.

Bei dieser Gelegenheit muß darauf hingewiesen werden, daß es infolge der gegenwärtig sehr hohen Preise der Arzneimittel und Reagenzien dringend wünschenswert ist, solche Untersuchungsverfahren vorzuschreiben, bei denen der Verbrauch an Materialien möglichst gering ist. Den sogenannten Mikromethoden sollte bei genügender Brauchbarkeit stets der Vorzug gegeben werden. Arbeiten in dieser Richtung liegen bereits vor.

Schließlich sei noch erwähnt, daß die Normung der Arzneimittel nur dann in befriedigender Weise durchgeführt werden kann, wenn bei gewissen wichtigen und chemisch noch ganz ungenügend definierten Arzneimitteln, wie z. B. Digitalis-, Strophantus- und Mutterkornpräparaten, die chemische bzw. mikroskopische Untersuchung durch Prüfung der physiologischen Wirksamkeit (pharmakologische Wertbestimmung) mit Hilfe des Tierexperiments ergänzt wird. Das günstige Ergebnis der in dieser Richtung schon seit einer Reihe von Jahren ausgeführten Untersuchungen macht es wahrscheinlich, daß sich zuverlässige Prüfungsmethoden finden lassen werden.

Zusammenfassung.

1. Es empfiehlt sich, an Stelle der im Handel jetzt üblichen Bezeichnungen für den Reinheitsgrad der Chemikalien (roh, technisch rein, gereinigt, chemisch rein, ganz rein, zur Analyse, zur Analyse mit Garantieschein) die Art und Menge der verunreinigenden Fremdstoffe anzugeben und hierbei den Begriff der „Reinheitsstufen“ zu benutzen.
2. Der Grundsatz, daß es unwissenschaftlich und unwirtschaftlich ist, ein chemisches Präparat von größerem Reinheitsgrad zu benutzen, als es für den betreffenden Zweck erforderlich ist, gilt auch für den Gebrauch der Arzneimittel. Infolgedessen hat das in den meisten Arzneibüchern zum Ausdruck gebrachte Bestreben keine Berechtigung, bei den Arzneistoffen im allgemeinen den technisch erreichbaren größten Reinheitsgrad vorzuschreiben. Hierfür soll lediglich der Verwendungszweck maßgebend sein.
3. Es ist wünschenswert, daß sich die Anforderungen der Arzneibücher neben der Festsetzung des Reinheitsgrades der Präparate mehr als bisher auf deren chemische Zusammensetzung, Zustandsform, Verteilungsgrad, Altersveränderungen und sonstige Eigenschaften erstreckt. Dies kann durch die Normung der Arzneimittel geschehen.
4. Ein genormtes Arzneimittel ist ein Arzneimittel, das hinsichtlich seiner Beschaffenheit (chemische Zusammensetzung, Zustandsform, Verteilungsgrad, Gehalt an wirksamen Bestandteilen, Reinheitsgrad, Veränderungen beim Aufbewahren und sonstige Eigenschaften) den seinem Verwendungszweck angepaßten Anforderungen — Normen — entspricht. Die Normung muß alles umfassen, was für die Erzielung der maximalen therapeutischen Wirkung und für die Ausnutzung eines Arzneimittels wesentlich ist.

Soweit es sich um chemische Präparate handelt, soll die Normung von Chemikern und ärztlichen Sachverständigen unter besonderer Mitwirkung von Vertretern der chemischen Industrie erfolgen.

5. Ein analytisches Verfahren zur Prüfung des Reinheitsgrades eines Arzneimittels soll die Anwesenheit von Verunreinigungen erst dann erkennen lassen, wenn der durch die Normung festgelegte Höchstgehalt an Fremdstoffen erreicht ist.

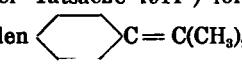
Aus Sparsamkeitsgründen sollen nur solche Untersuchungsverfahren zur Anwendung kommen, bei denen der Verbrauch an Untersuchungsmaterial und Reagenzien möglichst gering ist. Die Verwendung der sogenannten Mikromethoden soll tunlichst gefördert werden.

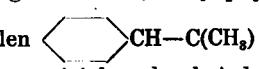
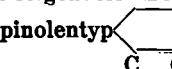
Pharmazeutisches Institut und Laboratorium für angewandte Chemie an der Universität München, am Pfingstfest 1923.

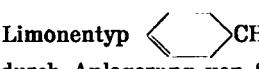
Über das Caryophylen.

Von ERNST DEUSSEN.

Laborat. f. angewandte Chemie u. Pharmazie der Universität Leipzig.

Aus meinen Untersuchungen über Caryophylen, die ich in den Jahren 1907—14 in Gemeinschaft mit den Herren A. Lewinsohn, Loesche, Klemm, Ziem, Vielitz, Eger (†) und K. Meyer ausführte, ergab sich zunächst, daß dieser bicyclische Kohlenwasserstoff, wie er im Nelkenöl vorkommt, aus einem Gemische zweier Isomeren besteht, nämlich aus dem inaktiven α -Caryophylen und dem linksdrehenden β -Caryophylen; durch fraktionierte Destillation ist das Gemisch nur unvollkommen zu zerlegen. In recht reiner Form ist das α -Caryophylen im Hopfenblütenöl enthalten, nur etwa 5% β -Caryophylen (oder γ -Caryophylen) waren nachweisbar. Das Sesquiterpen des Hopfenöles war seit langem bekannt unter dem Namen Humulen, bis es uns gelang, den Kohlenwasserstoff mit α -Caryophylen zu identifizieren. Gut definierte Verbindungen des α -Caryophyllens sind unter anderm das α -Nitrosochlorid (Schmelzp. 177°) und α -Nitrosat (Schmelzpunkt 161°). Der β -Caryophylenreihe gehört beispielsweise das nach vielen Richtungen hin interessante β -Nitrosit (Schmelzp. 115°) an; es besteht aus schön blaugefärbten Kristallen, die das außerordentlich hohe spezifische Drehungsvermögen $[\alpha]_D = +1666^\circ$ (in Ligroinlösung) zeigen. Zum Nachweis des α -Caryophyllens im Hopfenöl wurden das α -Nitrosochlorid und α -Nitrosat dargestellt. Aus dem über Natrium destillierten sesquiterpenhaltigen Hauptfraktionen des Hopfenöles erhielten wir in einer Ausbeute von 80—108% α -Caryophyllennitrosochlorid. Da der α -Kohlenwasserstoff in recht reiner Form im Hopfenöl vorkommt — zum Unterschiede vom Nelkenöl —, so ließ sich nach der Schreinerschen Vorschrift für β -Nitrosit ein schön blaugefärbtes α -Caryophyllennitrosit (Schmelzp. 116°) darstellen; die Inaktivität wurde durch Anwendung einer Beckmannschen Spektralampe mit Knallgaszuführung sicher nachgewiesen. Wurde die Mutterlauge von der Darstellung dieses Nitrosits — nach entsprechender Reinigung — wieder mit salpetriger Säure behandelt, so wurden weitere Mengen dieser blauen Verbindung erhalten (insgesamt 40%). Die Ausbeute der Mutterlauge an α -Nitrosochlorid betrug 80%. Anders verhält sich hierbei das β -Caryophylen, das durch salpetrige Säure leicht in das stellungsisomere γ -Caryophylen umgewandelt wird. Dieser γ -Kohlenwasserstoff, zuerst als Isocaryophylen von mir bezeichnet, ist dadurch gekennzeichnet, daß er ein Dichlorhydrat liefert, das mit dem aus β -Caryophylen darstellbaren identisch ist; auch sonst lassen sich Isomeren zwischen den beiden Kohlenwasserstoffen feststellen. Aus unseren Beobachtungen geht hervor, daß α - und γ -Caryophylen gegen Einwirkung von Säuren beständiger sind als der β -Kohlenwasserstoff; vom γ -Caryophylen wissen wir, daß seine Beständigkeit gegen Säuren nur eine beschränkte ist. Die Regeneration des Kohlenwasserstoffes aus dem Caryophyllendihydrochlorid, $C_{15}H_{21}2HCl$, nach Semmler u. Mayer¹⁾ führt zu einem wenig reinen Produkte, das schätzungsweise zu einem Viertel aus γ -Caryophylen besteht; β -Caryophylen läßt sich bis jetzt noch nicht regenerieren. Um vieles reiner bekommt man den γ -Kohlenwasserstoff, wenn man das blaue β -Caryophyllennitrosit mit Alkohol erhitzt. γ -Caryophylen enthält im Gegensatz zu dem α - und β -Kohlenwasserstoffe keine Doppelbindung mit tertiar gebundenen Kohlenstoffatomen, was für die Konstitution der drei Kohlenwasserstoffe von Wichtigkeit ist. α - und β -Caryophylen sind noch dadurch charakterisiert, daß von den beiden Doppelbindungen, die jedes Molekül aufweist, die eine, und zwar die mit den tertiar gebundenen Kohlenstoffatomen durch Anlagerung von Nitrosylchlorid oder Stickstofftrioxid abgesättigt wird, während die andere erhalten bleibt. Da β - und γ -Caryophylen identische Dichlorhydrate liefern, nahm ich zur Erklärung dieser Tatsache 1911²⁾ folgende Atomgruppierungen an: für β -Caryophylen  C = C(CH₃)₂

und für γ -Caryophylen  CH — C(CH₃)₂ = CH₂. Wie man sich leicht überzeugen kann, entstehen durch Anlagerung von Chlorwasserstoff identische Chlorhydrate. Daraus folgt, daß in beiden Kohlenwasserstoffen die Lage der zweiten Doppelbindung die gleiche ist. Semmler³⁾ formuliert die Seitenkette folgendermaßen: für das Caryophylen mit dem sogenannten Terpinolentyp  C — C — CH = C(CH₃)₂

und für das mit dem Limonentyp  CH — CH₂ — C(CH₃)₂ = CH₂. Auch hier entstehen durch Anlagerung von 2HCl identische Dichlorhydrate.

¹⁾ Ber. 43, 3451 [1910].

²⁾ Ann. 388, 155 [1912].

³⁾ Ber. 44, 3657 [1911].