

tierische Organismus ist also nicht in der Lage, derartige Cyclisierungen durchzuführen, wie sie beim Übergang von Lycopin in β -Carotin nötig wären. Wieweit die Vitamin A-Wirksamkeit von sterischen Verhältnissen beeinflusst wird, ist noch wenig geklärt. Von den beim Vitamin A theoretisch möglichen 4 cis-trans isomeren Formen konnten *Robeson* und *Baxter*³¹⁾ zwei aus natürlichem Material isolieren, beide sind physiologisch aktiv. Das von *Ister* und Mitarbeitern³⁾ synthetisch erhaltene Präparat hat die gleiche Wirkung wie natürliches Vitamin A, obwohl hier

³¹⁾ J. Amer. Chem. Soc. 69, 136 [1947].

nicht ohne weiteres mit sterisch einheitlichem Material gerechnet werden kann.

Es hat sich also beim Vitamin A gezeigt, daß die physiologische Aktivität nicht an eine einzige bestimmte Konstitution gebunden ist. Allerdings ist bei allen bisher aufgefundenen hochwirksamen Verbindungen das volle Kohlenstoffgerüst erhalten geblieben, während die funktionelle Gruppe nicht von entscheidender Bedeutung ist. Mit Ausnahme der Vitamin A-Säure und der Vitamin A-Äther besitzen alle übrigen Verbindungen bis jetzt nur theoretisches Interesse.

Eingeg. am 19. Mai 1949. [A 215]

Über die Regelung der Wasser- und Lipidlöslichkeit pharmazeutisch wirksamer Verbindungen

Von Dr. C. SCHÖLLER, BASF., Ludwigshafen

Durch Polyoxäthylierung von Verbindungen mit umsetzungsfähigem Wasserstoff mit überschüssigem Äthylenoxyd oder Einführung wasserlöslicher Polyglykoläther können hydrophile Verbindungen erhalten werden. Das Verhältnis von Fett- und Wasserlöslichkeit kann wunschgemäß variiert werden. Die Bedeutung der Methode wird an zahlreichen Beispielen gezeigt.

Wege zur Darstellung hydrophiler Verbindungen

Die Überführung wasserunlöslicher organischer Verbindungen in hydrophile Derivate, die in Wasser leicht verteilbar oder löslich sind, kann unter bestimmten Voraussetzungen durch Einführung salzbildender Gruppen, insbes. von Sulfo-Gruppen oder Carboxyl-Gruppen erreicht werden.

Gleichgültig, ob man saure Schwefelsäureester oder echte Sulfosäuren erzeugt oder die hydrophilen Sulfo-Gruppen über Brücken, etwa mittels der Chloräthansulfosäure einführt, in allen Fällen erfolgt ein ziemlich brutaler, die Lipidlöslichkeit aufhebender Eingriff in die Molekel, der im allgem. zu überwiegend molekulardispersen, bei Überschreiten der kritischen Konzentration auch zu kolloidalen Lösungen in den in Frage kommenden wäßrigen Verdünnungen führt, ohne daß es möglich wäre, Zwischenstufen in den für bestimmte Indikationsgebiete optimalen Verteilungsgrad festzulegen. Jedenfalls ist keine Variation in der Richtung kolloidaler Verteilung möglich, vom Austausch des Kations abgesehen.

Die Verwendung von Carboxyl-Gruppen an Stelle der Sulfo-Gruppen zur Herbeiführung der gewünschten Wasserlöslichkeit bringt in diesem Sinne ebenfalls keine wesentlichen Fortschritte.

Zudem führen beide Möglichkeiten zu Derivaten, deren Beständigkeit in wäßrigen Lösungen gegenüber 2- und 3-wertigen Kationen je nach Molekelgröße der Ausgangsverbindung mehr oder weniger begrenzt ist.

Eine andere Möglichkeit, zu wasserlöslichen Verbindungen zu gelangen, ist bei basischen Verbindungen dadurch gegeben, daß man sie in Salze überführt.

Nicht selten werden auf pharmazeutischem Gebiet lipidlösliche Basen in Form ihrer wasserlöslichen, meist mineralischen Salze verwendet. Indessen wird auch hier zwangsläufig eine Wasserlöslichkeit erreicht, die – wenn man von dem üblichen Austausch des Anions oder der Substitution der Base z. B. durch hydrophile OH- oder NH₂-Gruppen absieht – kaum weitgehende Variationsmöglichkeiten zuläßt. Außerdem sind solche Salze im allgem. nur in neutralem oder saurem Bereich wasserlöslich, während sie sich in alkalischen Lösungen wieder ausscheiden.

Wasserlöslichkeit, auch in alkalischen Lösungen, wird durch Überführung der Amine in quaternäre Ammoniumverbindungen bzw. deren Salze durch Peralkylierung erreicht. Auch in diesem Falle kommt es zu einer bestimmten eindeutigen Löslichkeit, die sich kaum variieren läßt. Je nach Molekelgröße und Art der Substituenten wird molekulardisperse oder kolloidale Verteilung erzielt¹⁾. Die auf diese Weise erhaltenen wasserlös-

lichen Verbindungen sind auch in alkalisch, wäßrigen Verdünnungen genügend löslich. Eine Steigerung der Löslichkeit ist aber kaum möglich, es sei denn, daß mehrere peralkylierbare Gruppen in der Molekel vorhanden sind.

Eine gemeinsame Anwendung der durch Sulfierung oder Carboxylierung erhaltenen anionaktiven Verbindungen und der durch Peralkylierung erhaltenen basischen Verbindungen ist in vielen Fällen nicht möglich, da je nach Molekelgröße und Mischungsverhältnis mit Fällungen zu rechnen ist.

Variierbare Wasserlöslichkeit durch Polyoxäthylierung oder Einführung wasserlöslicher Polyglykoläther

In ganz anderer Weise hat man den Übergang hydrophober Verbindungen zu wasserlöslichen in der Hand, wenn man als hydrophile Reste eine Häufung von Äther-Brücken oder Hydroxyl-Gruppen benutzt, wobei wasserlösliche, nicht-ionogene Verbindungen entstehen. Die Sauerstoffatome der Äther-Brücken sind imstande, durch Nebenvalembetätigung Wassermolekeln zu binden und damit die gewünschte Löslichkeit in wäßriger Verdünnung zu bewirken.

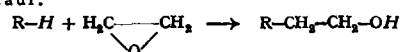
Man kann die Häufung der Äther-Bindung entweder durch successive Polyoxäthylierung, d. h. durch Einwirkung von überschüssigem Äthylenoxyd auf Verbindungen mit umsetzungsfähigem Wasserstoffatom erreichen oder durch Einführung schon gebildeter, wasserlöslicher Polyglykoläther beliebiger Kettenlängen in unlösliche oder schwerlösliche Ausgangsstoffe mit substituierbaren Wasserstoffatomen.

Dieses wasserlöslichmachende Prinzip läßt sich auf höhermolekulare aliphatische, aliphatisch-aromatische und aromatische Verbindungen der verschiedensten Art anwenden; man kann jede beliebige Oxäthylierungsstufe und damit eine weitgehende Regulierung des Verteilungsgrades in Wasser im grobdispersen und kolloidalen Bereich erzielen.

Je nach der Molekelgröße bzw. Anzahl der C-Atome des Ausgangsstoffes und der Zahl der eingeführten Äthylenoxyd-Gruppen kann man ferner das Verhältnis von Fett- und Wasserlöslichkeit variieren, wobei mit zunehmender Beladung durch Äthylenoxyd der Dispersitätsgrad in Wasser steigt, während die Lipidlöslichkeit wohl zurückgeht, jedoch nicht aufgehoben wird.

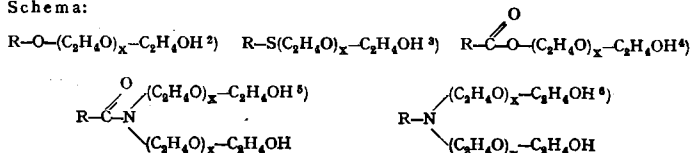
Darüberhinaus kann im Bedarfsfalle die Wasserlöslichkeit gesteigert werden, wenn man in die jeweils endständige Hydroxyl-Gruppe noch salzbildende Gruppen einführt.

Reaktionsverlauf:



¹⁾ Dies gilt auch analog für Sulfonium-, Phosphonium-, Arsonium- und Stibonium-Verbindungen.

Schema:



R = aliphatisch bzw. aromatisch, oder gemischt aliphatisch-aromatisch, Reste, ferner heterocyclisch, Reste und dgl.

Je nach Art des Ausgangsstoffes und Wahl der höhermolekularen aliphatischen Reste werden Polyäther mit spez. physikalischen Eigenschaften erhalten, für welche die Annahme gelten kann, daß sie in den in Frage kommenden wäßrigen Lösungen hauptsächlich in micellarer Anordnung vorliegen. E. Valko ermittelte z. B. für einen C₁₈-Alkyl-polyglykoläther mit ca. 20 Äther-Bindungen den Diffusionskoeffizienten und stellte fest, daß selbst bei einer solchen starken Häufung der hydrophilen Gruppen in etwa 2proz. wäßriger Lösung noch rund 12 Molekeln zu einem Teilchen assoziiert sind. Neuere Untersuchungen nach der Lichtstreuungsmethode an Alkylpolyglykoläthern, von Hengstenberg durchgeführt, ergaben bei Produkten verschiedener Oxäthylierungsstufen sowohl das Vorliegen einer kolloiden Verteilung, als auch in bestimmten Fällen einer Verteilung, die bis an den molekulardispersen Bereich herankommt.

Insbesondere ist es möglich, das Netz-, Durchdringungs- und Dispergiervermögen, die reinigende und schuttkolloide Wirkung sowie die Gleitwirkung zu variieren und sie den Bedürfnissen der verschiedenen Industriezweige anzupassen⁶⁾.

Die Löslichkeit geht im Gegensatz zu der anionischen Verbindungen mit zunehmender Temperatur zurück.

Die so erhaltenen Verbindungen lassen sich im Gegensatz zu den nach den vorher genannten Methoden des Wasserlöslichmachens erhaltenen, meistens nicht in kristallisierbare Form bringen. Ihr Reinheitsgrad muß daher durch die Verwendung besonders reiner Ausgangsstoffe und Neutralisation der als Katalysatoren verwendeten Zusätze bzw. auch je nach Molekelgröße durch fraktionierte Destillation bzw. Molekulardestillation angestrebt werden. Dies mag zweifellos eine Eigenschaft sein, die den Pharmazeuten zu einer gewissen Zurückhaltung veranlassen könnten. Indessen wird in vielen Fällen, besonders bei der äußerlichen Anwendung, die durch Polyoxäthylierung erreichbare Gleichmäßigkeit der Zusammensetzung oder Konstanz von Mischungen von Polyglykoläthern nahezu gleicher Kettenlänge durchaus genügen, zudem mitunter das Optimum gerade auch in der Anwendung von Mischungen gesucht werden kann.

Der Pharmakologe wird sich zunächst der Toxizität der einfachen Glykole oder Glykoläther erinnern, deren nierenschädigende Wirkung bekannt ist. Die Toxizität nimmt jedoch mit steigender Zahl der Äthylenoxyd-Reste stetig ab.

Rein physikalisch ist bei Anwendung von Mischungen solcher Polyäther mit andersartigen Verbindungen oder Benutzung von hartem Wasser für die Applikation von Interesse, daß salzbildende Gruppen nicht vorhanden sind, wodurch Fällungen mit Erdalkali, Metall- bzw. Schwermetallsalzen, ferner mit anionaktiven oder kationaktiven pharmazeutischen Produkten nicht eintreten können.

Anwendungen

Die Anwendung der sukzessiven Oxäthylierung bzw. Einführung von Polyäther-Resten in wasserunlösliche Verbindungen zur Erzielung wasseraffiner Pharmazeutika sei an einigen Arbeiten gezeigt.

Nach Overton und Meyer hängt die Intensität der narkotischen Wirkung einerseits ab von der physikalischen Affinität der fraglichen Substanz zu den Lipoiden und andererseits von ihrer Affinität zu den anderen Zellenbestandteilen, insbes. zu Wasser. Die Intensität läßt sich durch den Teilungskoeffizienten ausdrücken, welcher die Verteilung der Substanz in einer Emul-

sion von Wasser und Fett angibt. Nach Fourneau läßt der Lipoidreichtum der Nervenzellen und die Eigenschaft der Lipoiden, Hypnotica zu absorbieren, einen engen Zusammenhang zwischen Narkotica und deren Löslichkeit in Fetten möglich erscheinen. Demnach muß die Einführung von höhermolekularen aliphatischen Resten, z. B. von Fettsäuren oder höhermolekularen Alkoholen, in geeignete Verbindungen von Vorteil sein, da sie die Fettlöslichkeit dieser Verbindungen erhöhen. Nach Fourneau ist die Narkose ein Zustand, der durch solche chemisch indifferenten Substanzen hervorgerufen wird, denen insbes. ein ganz bestimmter Teilungskoeffizient zwischen Fett und Wasser zukommt. Durch die stufenweise Oxäthylierung können nun aber solche Verbindungen von gegebener Fett- und Wasserlöslichkeit weitgehend in diesen beiden Eigenschaften, besonders letzterer, variiert werden. Eine bereits lipoidlösliche oder durch Einführung von Alkyl-Gruppen oder Fettresten gut lipoidlöslich erhaltene Verbindung kann durch die Oxäthylierung, welche mit jeder Molekel des zur Einwirkung gebrachten Äthylenoxyds die Wasserlöslichkeit begünstigt und die Fettlöslichkeit kaum herabsetzt, auf die verschiedensten Teilungskoeffizienten gebracht werden. Es kommt hinzu, daß die Einführung von Fettresten, z. B. von Fettsäuren oder höhermolekularen Alkoholen, sofern durch die Oxäthylierung die Wasserlöslichkeit im optimalen Sinne geregelt wird, das Benetzungs- und Eindringungsvermögen der Verbindungen in die Haut und das Protoplasma durch ihre oberflächenaktive Wirkung begünstigt.

Nach Fränkel „Arzneimittelsynthese“ wirken die niedermolekularen Glieder aliphatischer Alkohole bis etwa zum Hexylalkohol auf das Nervensystem aller tierischen Organismen, sowie auf alles lebende Protoplasma vorwiegend lähmend, während die wasserunlöslichen Alkohole mit mehr Kohlenstoffatomen – von einigen Ausnahmen abgesehen – kaum noch eine derartige Wirkung besitzen. Es schien daher von Interesse, systematisch zu prüfen, ob den höhermolekularen unlöslichen Alkoholen, sofern man sie durch Einführung längerer Polyglykoläther-Reste wasserlöslich macht, eine besondere narkotische bzw. analgetische Wirkung zukommt, zumal in dem gleichen Werk Angaben zu finden waren, daß z. B. Propylenglykol-phenyläther, ebenso der Glycerinäther des Phenols, also einfache Äther der aromatischen Reihe, analgetisch wirken.

Schon 1931 konnte diese Vermutung gelegentlich der Durchführung gewerbehygienischer Untersuchungen, die auf Veranlassung des Verfassers auf das vorgenannte Indikationsgebiet erweitert wurden, bestätigt werden. Therapeutische Konsequenzen hatten diese Untersuchungen seinerzeit nicht.

Die Herstellung höhermolekularer Polyglykoläther wurde mit verschiedenartigen aliphatischen Resten optimaler Kohlenstoffzahl und darauf abgestimmten hydrophilen Polyglykoläther-Resten für pharmazeutische Zwecke 1945 erneut aufgenommen⁷⁾ und diese einigen wissenschaftlichen Instituten zur Prüfung auf anaesthesierende Wirkung übergeben. In Zusammenarbeit mit medizinisch wissenschaftlichen Instituten sowie Kliniken wurden die Verwendungsmöglichkeiten auf den verschiedensten Gebieten geprüft. Die Untersuchungen rechtfertigten die früheren Überlegungen und ergaben darüber hinaus eine Reihe wichtiger praktischer Anwendungsmöglichkeiten; u. a. wurden therapeutisch verwertbare Wirkungen auf das Nervensystem, insbes. das sensible, auf die quergestreifte Muskulatur und glattemuskelige isolierte Organe festgestellt, sowie der Nachweis des graduellen Unterschieds der Toxizität zu Gunsten dieser neuen Verbindungen gegenüber bekannten, ähnlich wirkenden Verbindungen, ferner die quantitative Ausscheidung durch den Körper nachgewiesen.

Die Ergebnisse werden von den beteiligten Stellen nach Abschluß der Arbeiten veröffentlicht.

Zahlreiche Variationsmöglichkeiten und Übergänge vom kolloidlöslichen idealen Oberflächenanaesthetikum, bzw. Schleimhautanaesthetikum zu molekulardispers-löslichen Derivaten für den weiteren Bereich der Anaesthetie sind hier gegeben⁸⁾.

²⁾ DRP 605973. ³⁾ DRP 665371. ⁴⁾ DRP 694178. ⁵⁾ DRP 667744.
⁶⁾ Die Herstellung dieser neuen Klasse von kapillaraktiven nichtionogenen Verbindungen und deren Verwendung als Netz-, Dispergiemittel u. dgl., u. a. auch für die kosmetische, pharmazeutische und Schädlingsbekämpfungsmittel-Industrie, ist 1930 von C. Schöller und M. Wittwer, der BASF Ludwigshafen a. Rh., beschrieben worden (Vgl. ² ⁵⁾).

⁷⁾ C. Schöller, G. Dittus u. K. Messner, BASF, Ludwigshafen.

⁸⁾ Die Kombination von Polyglykoläther-Resten und höhermolekularen aliphatischen Resten einschließlich stickstoffhaltiger, kann sowohl in Verbindungen neuartiger Zusammensetzung als auch in solchen chemotherapeutisch wirksamer Verbindungen bekannter Konstitution durchgeführt werden.

Besonders eindrucksvoll und in erster Linie für die Dermatologie von Interesse ist die intensive, gleichmäßige und anhaltende Wirkung bei Juckreizerscheinungen jeder Art; ferner die anaesthetisierende Wirkung bei Schleimhautentzündungen, akuten Schmerzzuständen, Verbrennungen, Ätzungen u. dgl. sowie die einwandfreie Kombinationsmöglichkeit mit anderen chemotherapeutisch wirkenden Spezialmitteln.

Der qualitative oder quantitative Nachweis dieser hochmolekularen Polyglykoläther kann entweder dadurch erfolgen, daß man die Möglichkeit der Fällung dieser basischen Restvalenzen aufweisenden Verbindungen⁹⁾ mit solchen, die saure phenolische Gruppen enthalten, benutzt oder die Oxydation mit Salpetersäure heranzieht.

Man kann diese Polyäther als nichtionogene Verbindungen mit kationenaktivem Charakter auffassen, die zur Salzbildung im Sinne der von *Werner, Pfeiffer* und *Karrer* bzw. *Meerwein* beschriebenen Oxoniumsalze $\left[\begin{array}{c} \text{O} \\ | \\ \text{---} \\ | \\ \text{H} \end{array} \right]^+ \text{OH}^-$ befähigt sind.

Auf anderen Indikationsgebieten führt beispielsweise die Veresterung von aromatischen Carbonsäuren mit langkettigen Polyglykoläthern zu wasserlöslichen, äußerst wirksamen antiparasitären Mitteln¹⁰⁾ ausgezeichnete Hautverträglichkeit, sowie zu sehr gut wasserlöslichen Verbindungen mit weiteren, noch in Auswertung begriffenen Anwendungsbereichen.

Die Einführung von Polyglykoläther-Resten in quaternäre Ammoniumverbindungen mit höhermolekularen aliphatischen Substituenten, die als wirksame Desinfektionsmittel bekannt sind, vermittelt der Dermatologie Desinfektionsmittel von vorzüglicher Hautverträglichkeit, geringerer Toxizität unter weitgehender Erhaltung der bakteriziden und antimykotischen Wirkung der Ausgangsstoffe und relativ guter Beständigkeit gegen anionaktive Verbindungen, von welchen die üblichen quaternären Ammoniumverbindungen gefällt werden¹¹⁾. Auch hinsichtlich des Curare-Effektes ist die therapeutische Breite dieser Verbindungsgruppe bemerkenswert. Hier sind von den beteiligten Stellen noch entsprechende Veröffentlichungen zu erwarten.

Je nach Art des Fettrestes und Länge der Polyglykolätherreste läßt sich unter Auswertung der spez. chemotherapeutischen Wirkung und gegebenenfalls auch der kapillaraktiven Eigenschaften eine Beeinflussung der Magen- und Darmfunktionen erzielen, auf deren praktische Auswirkung in diesem Zusammenhang noch nicht näher eingegangen werden kann. Aussichtsreich ist hier, wie auch bei anderen Indikationsgebieten, der günstige Einfluß rein symptomatischer Behandlungen auf den Heilungsprozeß. Die klinischen Versuche mit derartigen anaesthetisierend wirkenden Verbindungen, die z. B. bei Magen-erkrankungen eingeleitet sind und über die von anderen Stellen seinerzeit berichtet werden wird, lassen jedenfalls diesen Schluß zu.

Ganz besonders treten die Vorteile der sukzessiven Oxäthylisierung in Erscheinung, wenn die Einarbeitung in Heilsalben in Betracht kommt, wie z. B. von anaesthetisierend wirkenden Verbindungen dieser Art oder wenn ein Übergreifen auf das kosmetische Gebiet gegeben ist. So lassen sich u. a. wirksame Lichtschutzmittel auf der Basis von Verbindungen, welche geeignet sind, die ultravioletten Strahlen in dem Erythem erzeugenden Bereich zu absorbieren, aufbauen¹²⁾. Da die Polyäther nicht krystallisieren, wird hier das unerwünschte Auskrystallisieren beim Verdunsten wäßriger Lösungen auf der Haut vermieden und die Schutzschichtbildung auf dieser begünstigt. Man kann jede gewünschte Wasserlöslichkeit erzielen, zusätzlich die Lipidlöslichkeit durch Einführung höhermolekularer aliphatischer Reste variieren und gleichzeitig die gewünschte Konsistenz zur Einarbeitung in Cremes oder Salbengrundlagen erreichen.

Es sei an dieser Stelle darauf verzichtet, auf die Ergebnisse der verschiedenen genannten und weiteren Arbeiten einzugehen, da sie noch Gegenstand entsprechender Veröffentlichungen sein werden.

Die beschriebenen Polyglykoläther-Ketten können nicht nur zur Herbeiführung der Wasserlöslichkeit wasserunlöslicher oder schwerlöslicher Verbindungen benutzt, sondern auch als solche verwendet werden. Das sind die durch Einwirkung von

überschüssigem Äthylenoxyd auf Wasser bzw. Äthylenglykol oder Diäthylenglykol erhältlichen, an sich schon wasserlöslichen Glykoläther bzw. Polyglykoläther, die mit steigendem Molekulargewicht an Viskosität zunehmen, halbfest und schließlich wachsartig werden¹³⁾. Die wachsartigen Verbindungen werden seit längerer Zeit für Suppositorienmassen¹⁴⁾ sowie als Melkfett herangezogen. Eingehende Toxizitätsprüfungen an einer Reihe von Polyglykoläthern zunehmender Molekelgröße¹⁵⁾, die 1946 seitens der BASF an einem wissenschaftlichen Institut veranlaßt wurden, haben ergeben, daß die Toxizität der Polyglykoläther mit steigender Zahl der Äther-Brücken abnimmt. Die Toxizität liegt etwa von Hexaäthylenglykol an in solchen Grenzen, daß der äußerlichen Anwendung als Lösungsmittel keine Bedenken entgegenstehen, wobei gegenüber Glycerin u. dgl. der Vorteil größeren Lösevermögens für zahlreiche pharmazeutische Substanzen der verschiedensten Zusammensetzung und ein besseres Durchdringungsvermögen gegeben ist¹⁶⁾. Die Hygroskopizität ist etwas geringer.

Amerikanische Veröffentlichungen in den letzten Jahren bestätigen diese Ergebnisse¹⁷⁾.

Als Salbengrundlagen unterscheiden sich die Polyglykoläther von natürlichen Fettkörpern oder Wachsen dadurch, daß sich sowohl die ölförmigen als auch wachsartigen Produkte in Wasser ohne Mitverwendung von Dispergiermitteln zu emulgieren oder zu lösen vermögen.

Die Eignung der gleichzeitig lipoid- und wasserlöslichen nichtionogenen Polykondensationsprodukte von Äthylenoxyd mit höhermolekularen, aliphatischen Verbindungen, wie z. B. Fettalkoholen, Fettsäuren und deren Derivaten als Emulgatoren für die Kosmetik wurde vom Verfasser 1930–1932 untersucht. Insbes. sind hierfür die Derivate von Fettalkoholen und Fettsäureamiden wegen des Fehlens von spaltbaren Ester-Gruppen geeignet. Je nach Wahl der Oxäthylierungsstufe können Emulgatoren zur Herstellung von Öl-in-Wasser- oder Wasser-in-Öl-Emulsionen erhalten werden.

Diese Polykondensationsprodukte können ferner, soweit sie aliphatische Reste aufweisen, wegen ihrer Beständigkeit gegen Elektrolyte jeder Art als Netz-, Dispergiermittel und Schutzkolloide in pharmazeutischen Zubereitungen, bei enzymatischen Arbeitsprozessen oder der Herstellung von Schädlingsbekämpfungsmitteln, Riechstofflösungen u. dgl., Verwendung finden.

Es sei in diesem Zusammenhang noch auf die ebenfalls nichtionogenen Fettsäureester von Sorbit-hexaoxäthyläther hingewiesen, die insbes. sehr gut emulgierende Mittel darstellen¹⁸⁾. Die Wasserlöslichkeit wird hier besonders durch eine Häufung von hydrophilen Hydroxyl-Gruppen bewirkt. Neuerdings werden ähnlich zusammengesetzte Ester auch in der amerikanischen Literatur erwähnt.

Zweifelloos hat sich erwiesen, daß die wasserlöslichen nichtionogenen Verbindungen bzw. das Prinzip des Wasserlöslichmachens mittels Sauerstoff-Restvalenzen, sowie die Heranziehung höhermolekularer aliphatischer Reste besonders in diesem Zusammenhang imstande sind, in der Pharmazie Lücken auszufüllen oder Schwierigkeiten zu überwinden.

Bedient man sich ihrer in den gebotenen Grenzen neben den bisher auf diesem Gebiet üblichen und herkömmlichen Methoden der präparativen und organischen Chemie, so kann man je nach Art der Grundstoffe diesen zusätzliche neue therapeutische Eigenschaften verleihen, gegebene Eigenschaften in ihrer spez. Wirkung steigern oder abschwächen, das Durchdringungsvermögen begünstigen sowie die Beständigkeit gegen Elektrolyte jeder Art fördern.

Eingeg. am 6. September 1949. [A 231]

¹³⁾ Die Herstellung und Verwendung der Äthylenoxyd-Polymerisate vom Molekulargewicht 4000 und darüber, sowie der Äthylenoxyd-Polykondensationsprodukte mit Molekulargewichten von annähernd 200–4000 ist 1930 von *F. Webel* u. *L. Kollek* bzw. *C. Schöller* und *M. Wittwer* der BASF (ehem. I.G. Farbenindustrie) beschrieben worden.

¹⁴⁾ Postonal, I. d. H. ein Äthylenoxyd-Kondensationsprodukt vom annähernden Molekulargewicht 2400, der ehem. I.G.-Farbenindustrie.

¹⁵⁾ *O. Roser* u. *A. Spaeth*, BASF Ludwigshafen.

¹⁶⁾ Lutrol BASF.

¹⁷⁾ Quantitative Bestimmungen von Polyäthylenglykolen bzw. entsprechende gravimetrische und kolorimetrische Methoden unter Heranziehung von Phosphormolybdänsäure und Kieselwolframsäure sind von *C. Boyd Shaffer* und *Frances H. Critchfield*, Mellon Institute, Pittsburgh, Pa. in Engng. Chem. 1947 angegeben.

¹⁸⁾ *O. Schmidt* u. *E. Meyer* 1930, ehem. I.G.-Farbenindustrie, Werk BASF, Ludwigshafen a. Rhein.

⁹⁾ B. d. Korr. gestrichen.

¹⁰⁾ *C. Schöller*, *G. Dittus* u. *R. Schnabel*, BASF, Ludwigshafen.

¹¹⁾ *C. Schöller* u. *E. Plötz*, BASF, Ludwigshafen.

¹²⁾ *G. Dittus*, *C. Schöller* mit *J. Kimmig*.