

(LANGENDORFF) eine deutliche Verminderung der Koronardurchströmung festzustellen, während beim isolierten Katzenherzen auch mit bedeutend höheren Konzentrationen (10 E) nur eine relativ geringe Minderdurchströmung erhalten wird. Zugabe von Präparat 5968 zur Durchströmungsflüssigkeit in einer Konzentration von  $10^{-7}$ , die bei isolierten Katzen- und Kaninchenherzen eine Vermehrung der Koronardurchströmung bewirkt, verhindert das Eintreten dieser Pitressinwirkung oder hebt sie bei nachträglicher Zugabe auf. Bei der Katze wird der Koronardurchfluss *in situ* auch mit relativ kleinen Dosen Pitressin (0,1–1 E/Tier) deutlich vermindert. Diese Verminderung der Koronardurchströmung geht nicht parallel dem Ausmass der Blutdrucksteigerung, kann diese auch bedeutend überdauern und wurde in unseren Versuchen in der Regel mit kleineren Dosen erhalten als eine Blutdrucksteigerung. Eine Tachyphylaxie in bezug auf diese Koronarwirkung scheint im Gegensatz zur Wirkung auf den Blutdruck nicht ausgeprägt vorhanden zu sein, ja in einzelnen Fällen wurde die Pitressinwirkung auf die Koronardurchströmung bei wiederholter Pitressinzufuhr ausgeprägter und länger anhaltend trotz tachyphylaktischer Blutdruckwirkung. In analoger Weise wie beim isolierten Herzen wird bei mit Dial narkotisierten Katzen mit 0,1–1 mg/kg intravenös injiziertem 5968 eine Verminderung der Koronardurchströmung durch Pitressin auch *in situ* antagonistisch beeinflusst (Abb.). In einzelnen Versuchen – sowohl *in situ* als am isolierten Herzen – wirkt Pitressin nach Präparat 5968 nicht mehr koronarverengernd, sondern es kann nun eine zusätzliche deutliche Mehrdurchblutung beobachtet werden.

Bei der Katze schwächten 0,1–1 mg/kg intravenös 5968 die blutdruckerhöhende Wirkung von 1 E Pitressin bei 8 von 12 Tieren über rund zwei Stunden signifikant ab. Das Ausmass dieses Pitressin-antagonistischen 5968-Effektes geht der oben erwähnten Pitressin-inhibierenden Koronarwirkung nicht parallel. Möglicherweise weist dieses unterschiedliche Verhalten von Blutdruck und Durchblutung darauf hin, dass an der Katze der Pitressin-Blutdrucksteigerung und ihrer antagonistischen Beeinflussung ein komplexer Mechanismus zugrunde liegt.

H. J. BEIN, J. TRIPOD und R. MEIER

Aus den biologischen Laboratorien der Ciba, Aktiengesellschaft, Basel, den 28. November 1951.

#### Summary

Preparation Ciba 5968 inhibits the coronary constriction due to pitressin on the isolated rabbit's and cat's heart and on the cat's heart *in situ*.

### Über einen neuen, langwirkenden Ester des Desoxycorticosterons

In früheren Untersuchungen konnten MIESCHER und Mitarbeiter zeigen<sup>1</sup>, dass durch geeignete Veresterung Wirkungsdauer und Wirkungsausbeute ölgiger Lösungen von Steroidhormonen zu verbessern sind. Im Vordergrund des Interesses standen zunächst die Ester der Sexualhormone Oestradiol und Testosteron, jedoch wurden bereits auch Ester von Desoxycorticosteron und höheren organischen Säuren dargestellt<sup>2</sup>, die hinsichtlich ihrer

Wirkungsdauer das allgemein verwendete Desoxycorticosteron-azetat übertrafen. Daneben hat in letzter Zeit die therapeutische Anwendung optimal wirksamer Kristallsuspensionen, wie sie von R. MEIER und Mitarbeitern charakterisiert worden sind<sup>1</sup>, zunehmende praktische Bedeutung erlangt. Auf Grund dieser Arbeiten sind neue Ester von Steroidhormonen für verschiedene Anwendungsformen hinsichtlich Schwellenwert, Eintritt, Intensität und Dauer der Wirkung zu definieren. Keiner der bisher bekannten Ester besitzt alle diese Wirkungsfaktoren in optimaler Weise.

Unter einer Anzahl von MIESCHER und Mitarbeitern neu dargestellter Ester des Desoxycorticosterons zeigte das Desoxycorticosteron-trimethylazetat<sup>2</sup> sowohl hinsichtlich seiner Wirkungsschwelle als auch in bezug auf seine Wirkungsdauer Vorzüge gegenüber dem Desoxycorticosteron-azetat, über die im folgenden kurz berichtet wird.

An nebennierenlosen Ratten beträgt die zur Lebenserhaltung notwendige *Schwellendosis* von Desoxycorticosteron-trimethylazetat bei täglicher subkutaner Injektion ölgiger Lösung 0,05 mg, während von Desoxycorticosteron-azetat unter gleichen Bedingungen dafür etwa die doppelte Dosis (0,09–0,12 mg) erforderlich ist. Ähnlich liegen die Verhältnisse am nebennierenlosen Hund, bei dem 0,3 mg Desoxycorticosteron-trimethylazetat in ölgiger Lösung täglich genügen, um einen Kompensationszustand aufrechtzuerhalten, während der Schwellenwert für Desoxycorticosteronazetat bei etwa 0,5 mg täglich liegt.

Als wesentlicher Vorteil gegenüber dem Azetat ist jedoch die verlängerte *Wirkungsdauer* des Trimethylazetats zu nennen. Nach einmaliger subkutaner Injektion von 10 mg Desoxycorticosteron-trimethylazetat in ölgiger Lösung überleben nebennierenlose Ratten durchschnittlich 35 Tage, während die Überlebensdauer nach Injektion der gleichen Dosis von Desoxycorticosteron-azetat nur 12–15 Tage beträgt. Am nebennierenlosen Hund treten bei einmaliger subkutaner Injektion von 5 mg des Trimethylazetats in ölgiger Lösung nach 12 Tagen und bei 10 mg erst nach 14–15 Tagen Insuffizienzerscheinungen auf, während nach gleichen Dosen von Desoxycorticosteron-azetat bereits innerhalb 7 bzw. 8 Tagen Bluteindickung und Anstieg des Reststickstoffs im Blut als Ausdruck ungenügender Kompensation nachweisbar sind.

Besonders günstig liegen die Verhältnisse bezüglich der Wirkungsdauer bzw. Wirkungsausbeute bei Anwendung von Mikrokristallsuspensionen, für die neben den bereits erwähnten physikalisch-chemischen Eigenschaften die Kristallgrösse als zusätzlicher Faktor von ausschlaggebender Bedeutung ist. Mit Suspensionen, deren Kristalle Durchmesser von 0,01–0,1 mm aufwiesen, war bei einmaliger Gabe von 10 mg an der Ratte eine Wirkungsdauer von durchschnittlich 50 Tagen nachweisbar. Am nebennierenlosen Hund konnte mit der gleichen Einzeldosis ein Kompensationszustand während etwa 40 Tagen aufrechterhalten werden. Desoxycorticosteron-azetat besitzt dagegen beim Hund auch bei Verwendung grösserer Kristalle (0,1 bis 0,25 mm) nur eine Wirkungsdauer von etwa 18 Tagen.

Die am Tier festgestellten günstigen Wirkungsqualitäten von Desoxycorticosteron-trimethylazetat lassen diesen Ester besonders geeignet für eine therapeutische Anwendung erscheinen. Bisher vorliegende, allerdings

<sup>1</sup> K. MIESCHER, A. WETTSTEIN und E. TSCHOPP, *Biochem. J.* **30**, 1977 (1936), – K. MIESCHER, C. SCHOLZ und E. TSCHOPP, *Biochem. J.* **32**, 725, 1273 (1938).

<sup>2</sup> K. MIESCHER, W. H. FISCHER und E. TSCHOPP, *Nature* **142**, 435 (1938).

<sup>1</sup> R. MEIER, P. GASCHÉ und H. FREY, *Schweiz. Med. Wschr.* **76**, 107 (1946).

<sup>2</sup> P. WIELAND, J. HEER, J. SCHMIDLIN und K. MIESCHER, *Helv. chim. acta* **34**, 354 (1951).

Schwellendosis und Wirkungsdauer von Desoxycorticosteron-trimethylazetat und Desoxycorticosteron-azetat an der nebennierenlosen Ratte und am nebennierenlosen Hund

|   | Schwellendosis bei täglicher Applikation ölgiger Lösung |        | Wirkungsdauer                 |            |   |         |
|---|---|--------|-------------------------------|------------|---|---------|
|   | Ratte   | Hund   | 10 mg ölige Lösung 1 mal s.c. |            | 10 mg Mikrokristall-suspension, 1mal s.c. |         |
|   |   |        | Ratte                         | Hund       | Ratte                                     | Hund    |
| Desoxycorticosteron-trimethylazetat . . | 0,05 mg   | 0,3 mg | 35 Tage                       | 14–15 Tage | 50 Tage                                   | 40 Tage |
| Desoxycorticosteron-azetat . . . . .    | 0,1 mg  | 0,6 mg | 12–15 Tage                    | 8 Tage     | 20–25 Tage                                | 18 Tage |

erst vereinzelte klinische Erfahrungen<sup>1</sup> haben die tierexperimentellen Befunde im wesentlichen bestätigt.

F. GROSS und F. TSCHOPP

Aus den wissenschaftlichen Laboratorien der Ciba, Aktiengesellschaft, Basel, den 28. Dezember 1951.

### Summary

Desoxycorticosterone-trimethylacetate, a new ester of desoxycorticosterone, shows the following special properties as compared with desoxycorticosterone-acetate: longer duration of action if applied in form of an oily solution, better efficiency if injected in form of a microcrystalline suspension, even if the crystals are of smaller size than those of a desoxycorticosterone-acetate suspension. There is some evidence that desoxycorticosterone-trimethylacetate might be more useful for therapeutic application than the acetate, especially in the form of microcrystalline suspensions, which are easy to handle and well tolerated in human beings.

<sup>1</sup> P. FORSHAM und T. FRAWLEY, J. clin. Endocrinol. 11, 772 (1951).

## PRO LABORATORIO

### Manometric Measurement of Gas Evolution in High Temperature Reactions

The apparatus described was devised for the study of the kinetics of gas evolution from solid phase reactions in the temperature range of 150–500°C. It can, however, be equally well applied for the investigation of the thermal decomposition of solids or of reactions between solids and gases, and, in general, for all reactions accompanied by changes of pressure.

Apparatus for the measurement of gas evolution in high temperature reactions generally consists of a reaction chamber, connected to a vacuum pump, a manometer and a "cold limb" which contains the sample before the start of the reaction. The reaction chamber is evacuated and heated to the desired temperature and the sample introduced into the reaction chamber by some mechanical device, such as lowering it in a small bucket suspended by a thin wire<sup>1</sup>, or by pushing it into the reaction space by means of an electromagnet<sup>2</sup>. The existence of a relatively large volume outside the reac-

tion chamber and of a considerable temperature gradient cause an inaccuracy in the conversion of the pressure data to standard conditions.

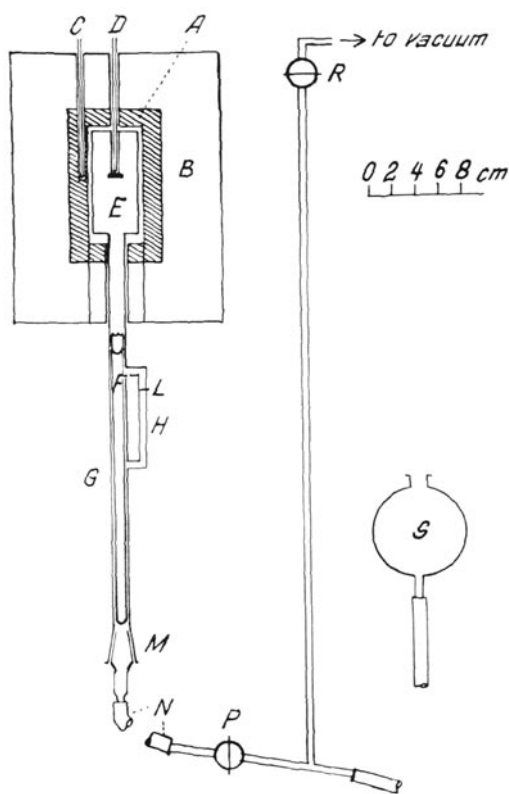


Fig. 1.—Scale Diagram of the Apparatus. *A*, heating block; *B*, insulation; *C* and *D*, thermocouples; *E*, reaction chamber; *F*, floating sample holder; *G*, neck; *H*, side arm; *L*, reference mark; *M*, ground-glass joint; *N*, rubber vacuum tubing; *K*, measuring arm; *S*, levelling bulb; *P* and *R*, stopcocks.

If, furthermore, a U-type manometer is used, there is also a correction for the change of volume caused by the displacement of the mercury. These disadvantages are avoided in the simple apparatus described in this paper. Here, the reaction chamber itself is used as the constant-volume part of a manometer in which the mercury is always kept on the same mark by a levelling bulb; the pressure changes are read in the second (evacuated) limb of the manometer and the sample is introduced into the reaction chamber by means of a floating sample holder by suitable manipulation of the mercury.

*Description of the apparatus* (see Fig. 1).

*The furnace.* The cylindrical heating block, *A* (length: 14 cm; diameter: 8 cm; wall: 15 mm) was made of steel,

<sup>1</sup> E. G. PROUT and F. C. TOMPKINS, Trans. Farad. Soc. 40, 488 (1944).

<sup>2</sup> S. PATAI and E. HOFFMANN, J. Amer. Chem. Soc. 72, 5098 (1950).