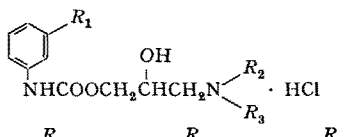


Präparat Nr.				Schmelz- punkt °C (korr.)	Relative Wirksamkeit bei		LD 50 mg/kg s.c.	Relativer therapeutischer Index bei	
	R ₁	R ₂	R ₃		Oberflächen- anästhesie	Infiltrations- anästhesie		Oberflächen- anästhesie	Infiltrations- anästhesie
K 100 ¹	H-	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -		176	0,46	3,0	790	2,7	4,3
K 103 ¹	C ₆ H ₅ O-	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -		137	18,0	14,0	105	17,0	3,4
K 96	C ₆ H ₅ O-	C ₆ H ₅ -	C ₆ H ₅ -	108	12,5	6,2	86	9,5	1,1
K 97	C ₆ H ₅ O-	C ₆ H ₇ -	C ₆ H ₇ -	131	31,0	6,6	153	46,0	2,4
K 98	C ₆ H ₅ O-	C ₆ H ₉ -	C ₆ H ₉ -	105	38,0	16,6	1116	432,0	46,0
K 124	C ₆ H ₁₁ O-	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -		132	46,0	3,8	83	36,0	0,7
K 86	C ₆ H ₁₁ O-	C ₆ H ₅ -	C ₆ H ₅ -	108	24,8	4,6	107	17,0	0,7
K 87	C ₆ H ₁₁ O-	C ₆ H ₉ -	C ₆ H ₉ -	121	15,6	3,2	> 400 ^a	> 63,0	> 3,3
K 126	C ₆ H ₁₃ O-	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -		137–138	61,0	6,8	146	63,5	1,7
K 88	C ₆ H ₁₃ O-	C ₆ H ₉ -	C ₆ H ₉ -	113	16,1	17,7	> 230 ^a	> 40,0	> 11,0
K 128	C ₆ H ₁₇ O-	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -		125	17,0	2,2	540	100,0	3,0
K 119	C ₆ H ₅ CH ₂ O-	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -		179–181	13,5	16,0	276	37,0	11,0

^a gesättigte Lösung

Toxizität als die analogen Piperidinverbindungen aufweisen².

Neue Verbindungen wurden über eine Reaktion von 0,1 Mol des betreffenden substituierten Phenylisocyanates und 0,11 Mol des basischen Propandiols gewonnen und die Endprodukte in Form von analysenreinen Hydrochloriden dargestellt. Alle Präparate wurden pharmakologisch (Wirksamkeit bei Oberflächen- und Infiltrationsanästhesie, Toxizität) nach früher beschriebenen Verfahren^{1–3} getestet. Der molare Quotient relativer Wirksamkeit und Toxizitätsindex ist durch den therapeutischen Index (TI) ausgedrückt worden.

Aus den pharmakologischen Testergebnissen (Tabelle) geht hervor, dass durch eine Vergrößerung der Alkoxygruppe die Wirksamkeit bis zum Hexoxyderivat bei praktisch gleichbleibender Toxizität aufsteigend ist und worauf sie besonders bei Oberflächenanästhesie absinkt. Aus den Toxizitätsindices ist weiterhin ersichtlich, dass die Voraussetzung einer Verringerung der Toxizität bei Ersatz des Piperidinrückstandes durch die Dialkylaminogruppe erfüllt ist, wobei interessant ist, dass mit Vergrößerung der Alkyle die Toxizität eine abfallende Tendenz aufweist. Unter allen von uns in dieser Gruppe hergestellten Verbindungen scheint das Hydrochlorid des 1-Dibutylamino-2-hydroxy-3-propylesters der 3-Butoxycarbanilsäure (K 98) die vorteilhaftesten Eigenschaften zu besitzen. Dieses Präparat weist eine relativ gute Wirksamkeit

auf, und die Toxizität ist in Bezug zur Vorlage um mehr als das Zehnfache verringert. Hier wurde auch die lokale Verträglichkeit geprüft und festgestellt, dass sie bei 1prozentiger Konzentration gute Verträglichkeit im Vergleich mit den Standardpräparaten sowohl an der Kaninchenhornhaut (die Anästhesie währte ca. 3 h) als auch in einem Selbstversuch bei intradermaler Applikation auf die Unterarmhaut aufweist. Ausführliche experimentelle Ergebnisse erscheinen an anderer Stelle.

R. DOFEK, Č. VRBA und L. KOPÁČOVÁ

Staatliches Veterinärinstitut, Abteilung für Arzneimittelkontrolle, Brno, und Pharmakologisches Institut der Pharmazeutischen Fakultät, Bratislava (Tschechoslowakei), 20. April 1964.

Summary. Highly active, and relatively little toxic local anaesthetics were developed from the group of 3-alkoxy substituted monophenylcarbamates of piperidino- and dialkylamino-2, 3-propanediol.

² R. DOFEK und Č. VRBA, Exper. 15, 120 (1959); Coll. Czech. Chem. Commun. 25, 1596 (1960).

³ Č. VRBA und A. SEKERA, Arch. int. Pharmacodyn. 118, 155 (1959).

Serum Antiheparin Activity in Chronic Renal Failure

SOULIER and LE BOLLOCH¹ reported that serum decreases the anticoagulant effect of heparin. POLLER² and HOLGER-MADSEN³ found, moreover, that this serum activity is increased in the post-thrombotic period. We have reported previously that alimentary lipaemia in humans also results in a rise in this activity (VAVŘÍK⁴).

We therefore put the question as to whether this anti-heparin activity of serum might be involved in an hypo-

coagulation abnormality of haemostatic homeostasis. According to O'BRIEN⁵ there is a close relationship between the above activity and thrombocytes, and for this reason we investigated serum activity in chronic renal

¹ J. P. SOULIER and A. G. LE BOLLOCH, Rev. Hemat. 5, 148 (1950).

² L. POLLER, J. clin. Path. 12, 331 (1959).

³ T. HOLGER-Madsen, Thromb. Diath. haem. 8, 188 (1962).

⁴ M. VAVŘÍK, Lancet 1963 i, 421.

⁵ J. R. O'BRIEN, Brit. J. Haemat. 1, 223 (1955).

disease, since renal failure is often associated with haemorrhagic diathesis and about which there are numerous reports of thrombocyte abnormalities (LEWIS, ZUCKER, FERGUSON⁶, TRIANTAPHYLOPOULOS⁷, BONNIN, CHENEY⁸ and others).

Methods. The principle of the method used involves a thromboelastograph for determining serum antiheparin activity, and has already been published (VAVŘÍK⁴), so that we shall here merely summarize it. Serum to be tested is mixed with a constant amount of heparin and added to whole blood of a healthy donor in thromboelastograph cuvettes. The measure of antiheparin activity is the change in coagulation activity (clotting time) as compared with a control mixture containing blood and heparin, but physiological saline instead of serum.

By means of the thromboelastograph we determine simultaneously: (a) clotting time (rF) of the coagulation system: 1 ml blood + 3 ml physiological saline (pH 7.4), where rF min are set at 100% coagulation activity. (b) clotting time (rS) of the system: 1 ml blood + 1 ml serum + 2 units of heparin contained in 2 ml of physio-

logical saline. The degree of serum antiheparin activity is then given by the expression: $rF/rS \cdot 100$.

Serum antiheparin activity was determined from venous blood samples which had clotted in a water bath at 37°C, following which they were centrifuged at 2000 RPM for 10 min. The sera were tested up to 1 h after sampling.

Results. In this manner we determined the serum antiheparin activity in 18 patients with chronic renal disease of at least 1 year's duration, and with a glomerular filtration rate less than 25 ml/min at the time of investigation. These data were compared with values from 20 healthy control subjects in the same age group as the patients. The results are presented in tabular form.

Serum antiheparin activity in chronic renal failure was found to be markedly lower than in control subjects ($p < 0.001$). The values in the patient group showed no correlation with the red blood cell count or the thrombocyte count, and low values were recorded in patients with neither clinical nor laboratory signs of haemorrhagic diathesis (Duke bleeding time, Lee-White clotting time, Quick prothrombin time, the thromboelastogram).

Conclusions. So far as any relation can be stated to exist between serum antiheparin activity and thrombocytes, the functional capacity of the latter elements, rather than their number, must be involved.

The above data present a new demonstration of a disturbance in haemostatic homeostasis in chronic renal failure determined by a new method. Since the nature of the antiheparin activity of serum is unknown, interpretation of the above data is difficult and further investigation of the nature of this phenomenon is in progress.

Zusammenfassung. Die Antiheparinaktivität des Blutserums bei Personen mit chronischer Niereninsuffizienz erweist sich statistisch gesichert niedriger als bei Gesunden ($P < 0,001$). Der Befund scheint auf einen Zusammenhang mit dem funktionellen Zustand der Thrombocyten hinzuweisen.

M. VAVŘÍK

Institute for Cardiovascular Research, Prague (Czechoslovakia), May 19, 1964.

⁶ J. H. LEWIS, M. B. ZUCKER, and H. FERGUSON, *Blood* 11, 1073 (1956).

⁷ D. C. TRIANTAPHYLOPOULOS, *Canad. Med. Less.* 7, 122 (1957).

⁸ I. A. BONNIN and K. CHENEY, *Brit. J. Haemat.* 7, 512 (1961).

Early Man in East Africa: New Discoveries

LEAKEY, TOBIAS, and NAPIER¹ have recently announced a series of important human fossils from the lower levels of the famous Olduvai Gorge and a new site near Lake Natron, which greatly widens our knowledge of early human evolution, or rather, will do so, because the present contribution contains only a few small-scale photographs and practically no measurements.

First of all it is of great importance that in the same and in older layers than *Zinjanthropus* (who belongs to the Australopithecinae) a more advanced hominine has

been found, and that from Lake Natron a beautiful lower jaw of *Zinjanthropus*-type has been obtained together with a fauna corresponding to Bed II of Olduvai. This proves that in East Africa, at the same time, two different types of hominidae were contemporaneous. It is therefore no longer necessary to regard *Zinjanthropus*, brain capacity 530 cm³, as the maker of the Olduvai pebble culture. 'While it is possible that *Zinjanthropus* and *Homo habilis*

¹ L. S. B. LEAKEY, P. V. TOBIAS, and J. R. NAPIER, *Nature* 202, 4927 (1964).