


## 15. Beziehungen zwischen Oberflächenaktivität und spasmolytischer Wirkung

von **R. Hirt.**

(10. XII. 48.)

Ein grosser Teil der Substanz der lebenden Natur befindet sich in kolloider Verteilung. Da nun die spezifische Eigenschaft der Kolloide eine ausserordentlich grosse Oberfläche gegenüber dem umgebenden Medium ist, muss eine Veränderung der Oberflächenspannung der Lösung von wesentlicher Bedeutung für die Funktion des Zellprotoplasmas sein.

Es hat denn auch nicht an Versuchen gefehlt, zwischen der Oberflächenspannung und der pharmakologischen Wirkung organischer Substanzen Beziehungen zu finden, und es war im besonderen *Traube*<sup>1)</sup>, der als erster darauf aufmerksam machte, dass die narkotische Wirkung von homologen Alkoholen teilweise mit der Oberflächenspannung ihrer Lösungen parallel geht.

Formeln  NH <sub>2</sub> —  —COOR	Minimale molare Konzentration für Narkose (Goldfisch)	Oberflächen- spannung	Verteilungs- koeffizient Wasser/Amyl- acetat
R =	(willkürliche Einheiten)		
—CH <sub>3</sub> . . . . .	10	10	10
—C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> . . . . .	9	9	9
—CH <sub>2</sub> —CH=CH <sub>2</sub> . . . . .	8	8	8
—CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> . . . . .	7	7	7
—C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> . . . . .	6	5	6
—CH—CH <sub>2</sub> —CH <sub>3</sub> . . . . .	5	4	4
CH <sub>3</sub>   —CH <sub>2</sub> —CH <sub>2</sub> —CH <sub>3</sub> . . . . .	4	6	5
CH <sub>3</sub>   —CH <sub>2</sub> —CH—CH <sub>3</sub> . . . . .	3	3	3
—CH <sub>2</sub> —CH <sub>2</sub> —CH <sub>2</sub> —CH <sub>3</sub> . . . . .	2	2	2
—CH <sub>2</sub> —CH <sub>2</sub> —CH <sub>2</sub> —CH <sub>2</sub> —CH <sub>3</sub> . . . . .	1	1	1

<sup>1)</sup> *Traube*, A. **265**, 27 (1891); Verhandl. d. dtsh. physikal. Ges. **6**, 326 (1904); B. **17**, 2294 (1884); B. **60**, 1808 (1927); J. pr. **31**, 177 (1885); Pflügers Arch. Physiol. **105**, 541 (1904); **153**, 276 (1913); **160**, 501 (1915); **218**, 749 (1928); Bioch. Z. **98**, 177, 197 (1919).

Andererseits besteht nach *Overton* und *Meyer* zwischen narkotischer Wirkung und dem sogenannten Teilungskoeffizienten, d. h. der Verteilung des Narkotikums zwischen Wasser und Öl, eine Beziehung, dergestalt, dass mit der Erhöhung der Öllöslichkeit eine Verstärkung der narkotischen Wirkung parallel geht. Nach dem Gesagten müssen nun auch die Oberflächenaktivität und der Verteilungskoeffizient parallel gehen, was von *Adams*<sup>1)</sup> bestätigt wurde, der die narkotische Wirkung von homologen p-Aminobenzoesäureestern mit der Oberflächenaktivität und dem Verteilungskoeffizienten verglich. Er fand dabei die folgende Relation (s. Tabelle S. 87).

War früher fast ausschliesslich die Narkose Objekt dieser Untersuchungen, so sind in der Folge auch andere pharmakologische Wirkungen in Beziehung zur Oberflächenaktivität gebracht worden. Es seien hier nur die interessanten Arbeiten von *Rideal*<sup>2)</sup> erwähnt, der zwischen Desinfektionswirkung von homologen  $\alpha$ -Alkyl-Phenyl-essigsäuren und 4-Alkylresorcinen einerseits und der Oberflächenaktivität ihrer Lösungen Parallelität feststellt.

Säure	Oberflächenspannung bei 27° 0,002-n. Lösung Dyn/cm	Phenol- Koeffizient B.coli
Phenylessigsäure . . .	68	16
Phenylpropionsäure . . .	66	17
Phenylbuttersäure . . .	62	18
Phenylvaleriansäure . . .	56	21
Phenylcapronsäure . . .	46	25

Resorcinderivat	Oberflächenspannung der 0,1-proz. Lösung Dyn/cm	Phenol-Koeffizient Staphylococcus aureus
Resorcin . . . . .	76	0,3
4-Propylresorcin . . .	73	3,7
4-Butylresorcin . . .	66	10
4-Amylresorcin . . .	60	30
4-Hexylresorcin . . .	54	98
4-Heptylresorcin . . .	43	280

<sup>1)</sup> *Adams*, Am. Soc. **48**, 1758 (1926).

<sup>2)</sup> *Rideal*, Endeavour **4**, 83—90 (1945).

Ferner hat *Eisenbrand*<sup>1)</sup> mit Novocain und Pantocain Untersuchungen vorgenommen, wobei die anästhetische Wirkung und die Oberflächenspannung der Lösungen dieser Verbindungen in Beziehung gesetzt wurde. Im weiteren wurden ähnliche Versuche von *Gross*<sup>2)</sup>, sowie von *Miescher*<sup>3)</sup> unternommen, wobei auf deren Arbeiten hier verwiesen sei.

Nach dem Gesagten schien uns die Frage berechtigt, ob nicht auch zwischen spasmolytischer Wirkung organischer Verbindungen und der Oberflächenspannung ihrer Lösung im Wasser eine gewisse Beziehung besteht. Wir wählten dazu aus einer grossen Anzahl synthetisierter und auf spasmolytische Wirkung geprüfter Hydrochloride tertiärer Amine einige Vertreter aus und bestimmten die Oberflächenspannung ihrer 1-proz. Lösungen in Wasser. Da die Anwesenheit kleiner Mengen freier Base, die durch Hydrolyse der Salze entstehen können, die Oberflächenspannung stark beeinflusst, wurde das

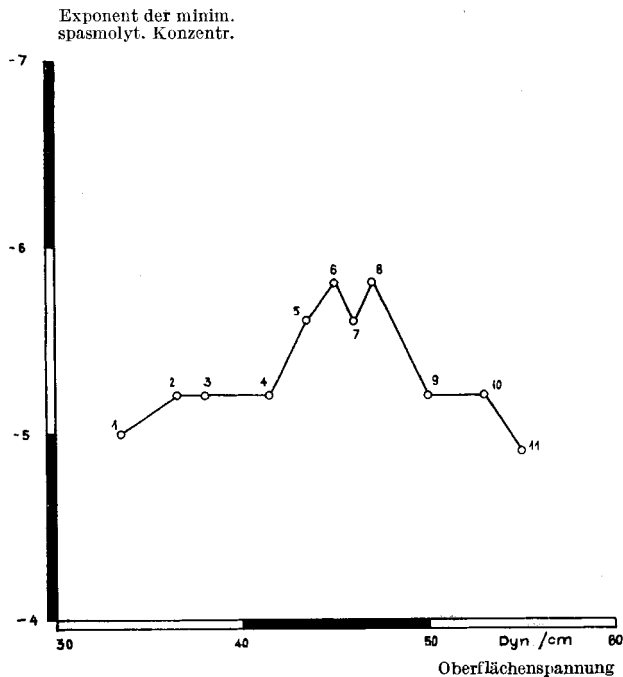


Fig. 1.

Beziehung zwischen der Oberflächenspannung von 1-proz. Lösungen und der spasmolytischen Wirksamkeit auf den Bariumchlorid-Spasmus.

<sup>1)</sup> *Eisenbrand*, Ar. **274**, 110, 236 (1936); **276**, 1, 189 (1938).

<sup>2)</sup> *Gross*, Arch. exp. Path. Pharm. **62**, 380 (1910); **63**, 80 (1910).

<sup>3)</sup> *Miescher*, Helv. **15**, 179 (1932).

p<sub>H</sub> jeweils auf 3,0 eingestellt, um die Basen vollständig ionisiert in Lösung zu haben. Die Temperaturen der Lösungen lagen zwischen 18 und 20°. Die Messungen wurden mit einem Tensiometer nach *Lecomte du Nouy* ausgeführt<sup>1)</sup>.

Die spasmolytische Wirkung der Substanzen wurde in unserer Pharmakologischen Abteilung (Dr. *L. Ragaz* und Dr. *H. Lauener*) am isolierten Meerschweinchendarm nach Vorbehandlung mit Acetylcholin resp. Bariumchlorid bestimmt. In der folgenden Tabelle ist jeweils die maximale Verdünnung in 10er Potenzen für vollständige Lyse des Spasmus angeführt:

Die graphische Darstellung mit der Oberflächenspannung der 1-proz. Lösung als Abszisse und dem Exponenten der minimalen spasmolytisch wirksamen Konzentration als Ordinate ergibt folgendes Bild (Fig. 1, S. 89 und Fig. 2).

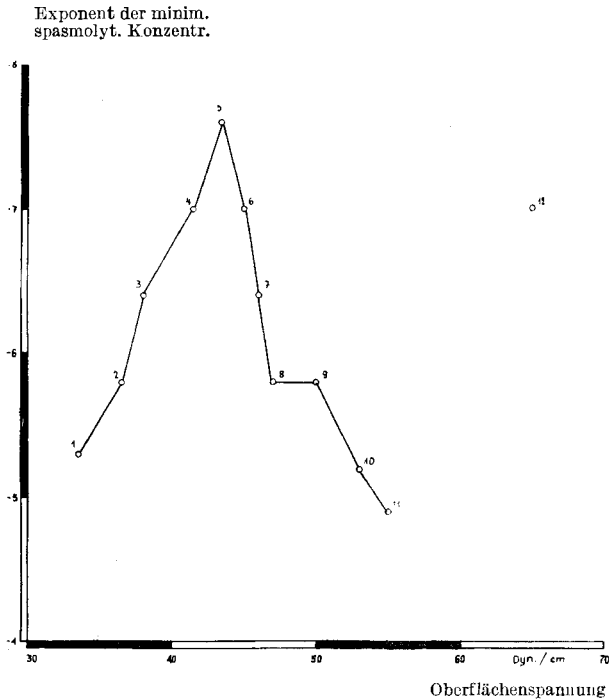


Fig. 2.

Beziehung zwischen der Oberflächenspannung von 1-proz. Lösungen und der spasmolytischen Wirksamkeit auf den Acetylcholin-Spasmus.

<sup>1)</sup> Herrn Prof. Dr. *A. von Muralt*, Direktor des Physiologischen Institutes der Universität Bern, danken wir für die Überlassung des Apparates bestens.

Tabelle 1.

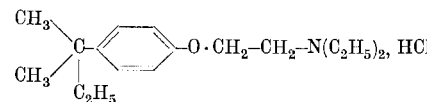
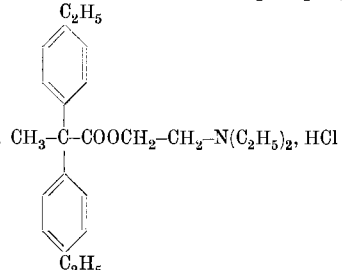
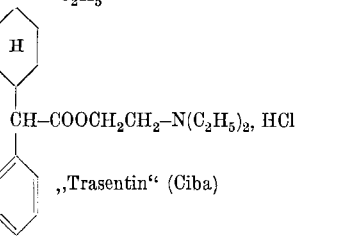
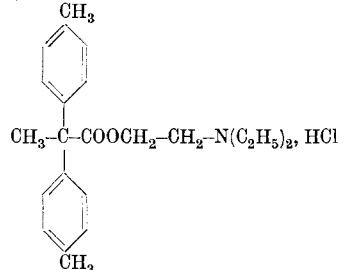
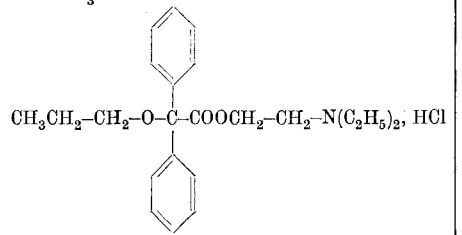
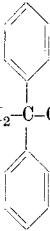
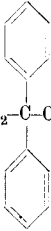
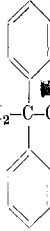
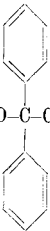
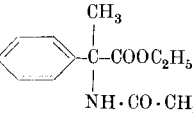
Verbindung:	Minimale spasmolyt. Konz. 10 <sup>-x</sup>		Oberflächen- spannung der 1-proz. Lösung Dyn/cm
	Acetylcholin	BaCl <sub>2</sub>	
1. 	x = 5,3	x = 5,0	33,5
2. $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C}\begin{matrix} \text{COOC}_2\text{H}_5 \\   \\ \text{COOCH}_2\text{-CH}_2\text{-N(C}_2\text{H}_5)_2, \text{HCl} \end{matrix}\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$	5,8	5,2	36,6
3. 	6,4	5,2	38
4.  „Trasentin“ (Ciba)	7	5,2	41,5
5. 	7,6	5,6	43,4
6. 	7,0	5,8	45

Tabelle 1. (Fortsetzung)

Verbindung:	Minimale spasmolyt. Konz. $10^{-x}$		Oberflächen- spannung der 1-proz. Lösung Dyn/cm
	Acetylcholin	BaCl <sub>2</sub>	
7. $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{C}(\text{C}_6\text{H}_5)_2-\text{COO}-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2, \text{HCl}$ 	6,4	5,6	46
8. $\text{HCl}, (\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{NCH}_2-\text{CH}_2-\text{C}(\text{C}_6\text{H}_5)_2-\text{COOCH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ 	5,8	5,8	47
9. $\text{HCl}, (\text{C}_2\text{H}_5)_2 \cdot \text{N} \cdot \text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{C}(\text{C}_6\text{H}_5)_2-\text{COOCH}_3$ 	5,8	5,2	50
10. $\text{C}_2\text{H}_5-\text{O}-\text{C}(\text{C}_6\text{H}_5)_2-\text{COOCH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2, \text{HCl}$ 	5,2	5,2	53
11. $\text{C}_2\text{H}_5-\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{C}(\text{CH}_3)(\text{COOC}_2\text{H}_5)-\text{NH} \cdot \text{CO} \cdot \text{CH}_2-\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2, \text{HCl}$ 	4,9	4,9	55
12. Atropin-sulfat	7,0	—	65

Es ist daraus ersichtlich, dass für die geprüften Verbindungen eine deutliche Beziehung zwischen Oberflächenspannung und spasmolytischer Wirkung besteht, wobei die maximale Wirkung mit einer Oberflächenspannung von 40—45 Dyn/cm für die 1-proz. Lösung verknüpft ist.

Die Beziehungen haben nur Gültigkeit bei Verbindungen tertiärer Amine ohne funktionelle Gruppe, gelten aber dann für die neurotrope, wie auch für die myotrope Wirkung. Bei Einführung einer OH-Gruppe in die Molekel wird die Verbindung spezifisch neurotrop wirksam und folgt nicht mehr dieser Regel, wie die Aussenreiterstellung des Atropins zeigt. Der auffallende Parallelismus zwischen spasmolytischer Wirkung und Oberflächenaktivität, der sich darin ausdrückt, dass die meisten Spasmolytica bezüglich ihrer Oberflächenaktivität innerhalb eines engen optimalen Bereiches liegen, macht die Annahme wahrscheinlich, dass die Oberflächenaktivität dieser Stoffe ein wichtiger Faktor ihrer pharmakologischen Wirkung ist. Die oben beschriebenen Beziehungen können dazu dienen, um aus einer grossen Gruppe verwandter Stoffe, bei denen die Relation Gültigkeit hat, diejenigen auf Grund von Oberflächenspannungsmessungen auszuwählen, die für die pharmakologische Prüfung aussichtsreich erscheinen. In Betracht muss weiterhin gezogen werden, dass die obenbeschriebene Regel bei denjenigen Substanzen nicht gilt, die infolge ihrer Unbeständigkeit gegen Verseifung (Ester primärer Carbonsäuren mit primären Aminoalkoholen) oder Oxydation im Organismus so schnell gespalten werden, dass eine Wirkung ausbleibt. Ebenso wenig gilt sie bei Verbindungen mit funktionellen Gruppen wie OH-, NH<sub>2</sub>-Gruppen, deren Wirkungsmechanismus offenbar grundlegend verschieden ist und die deshalb der Komponente der Oberflächenaktivität entbehren können.

#### Zusammenfassung.

Es wurde die spasmolytische Wirkung tertiärer Amine ohne funktionelle Gruppen mit der Oberflächenspannung der 1-proz. Lösung der Hydrochloride verglichen. Dabei wurde gefunden, dass die maximale Wirkung auf den durch Acetylcholin bzw. Bariumchlorid gesetzten Krampf bei denjenigen Aminen auftritt, deren 1-proz. Lösung eine Oberflächenspannung von 40—45 Dyn/cm aufweist. Ausgenommen von dieser Regel werden Verbindungen, die infolge zu geringer Beständigkeit gegen Verseifung und Oxydation im Organismus zu rasch gespalten werden. Atropin ist offenbar ein Spasmolyticum, dessen Wirkungsmechanismus grundlegend verschieden ist.

Wissenschaftliche

Forschungsabteilung der *Dr. A. Wander A.G.*, Bern,

Leiter: P. D. Dr. med. *G. Schönholzer.*