

## 53. Die tuberkulostatische Wirkung von p-Aminosalicylsäure-Derivaten und ähnlichen Substanzen

von R. Hirt und H. Hurni.

(19. I. 49.)

Seit der Entdeckung der streng spezifisch tuberkulostatischen Eigenschaft der p-Aminosalicylsäure (PAS) durch *Lehmann*<sup>1)</sup> sind von verschiedenen Forschungsgruppen<sup>2) 3) 4)</sup> Derivate und Analoge dieser Substanz synthetisiert und in vitro geprüft worden. Mit der steigenden Bedeutung der PAS in der Behandlung der Tuberkulose nimmt auch das Interesse an diesen Stoffen zu, so dass es berechtigt erscheint, eine Übersicht der bis jetzt bekannten Substanzen und ihrer Wirkung zusammenzustellen. Zudem haben wir selbst über 70 neue PAS-Derivate und -Verwandte hergestellt und auf ihre wachstumshemmende Wirkung gegenüber Tuberkelbazillen untersucht.

Die Prüfung erfolgte in vitro in der Nährlösung nach *Dubos*<sup>5)</sup> mit Zusatz von Tween 80. Zu 9 cm<sup>3</sup> Nährlösung wurde immer 1 cm<sup>3</sup> der zu untersuchenden Substanz in solcher Konzentration gegeben, dass in 13 verschiedenen Abstufungen 10<sup>-2</sup> bis 10<sup>-6</sup> molare Lösungen entstanden. Als Testkeime dienten 4 Tuberkelbazillenstämme vom Typus humanus. Für jeden Stamm wurden 4 Parallelreihen von Verdünnungen hergestellt. Beimpft wurden die Kulturen mit je 0,3 cm<sup>3</sup> Tuberkelbazillen-Suspension, entsprechend 0,1 mg Trockengewicht. Nach 12-tägiger Bebrütung bei 37° wurden die Kulturen auf Wachstum untersucht. Eine Wachstumshemmung wurde angenommen, wenn bei nephelometrischem Vergleich die Trübung durch die Tuberkelbazillen in der Nährlösung weniger als 50% derjenigen der Kontrollen betrug. Der tuberkulostatische Wert einer Substanz stellt das Mittel aus den Resultaten der vier verschiedenen Stämme dar und ist in den folgenden Tabellen als negativer Logarithmus der grössten noch wirksamen molaren Verdünnung angegeben. Die Ergebnisse anderer Autoren wurden, wenn nötig, so genau als möglich in molare Verdünnungen umgerechnet, um den Vergleich zu erleichtern. Sie sind mit einem entsprechenden Literaturhinweis versehen. Zeigte eine Substanz in der höchsten untersuchten Konzentration keine tuberkulostatische Wirkung, so wurde diese Konzentration mit eckigen Klammern eingefasst.

Die Resultate, die die verschiedenen Untersucher mit der gleichen Substanz erhielten, sind trotz der Verschiedenheit der verwendeten Nährlösungen im allgemeinen ausgeglichen. Immerhin fanden *Goodacre* und Mitarbeiter<sup>3)</sup> meistens die höchsten Werte, die vor allem bei den PAS-Estern gegenüber den Befunden von *Youmans* und Mitarbeitern<sup>2)</sup> und uns bis 100 mal zu hoch sind.

<sup>1)</sup> *J. Lehmann*, Nordisk Med. **33**, 140 (1947).

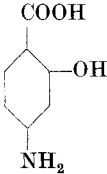
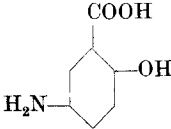
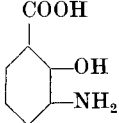
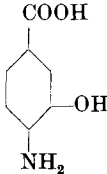
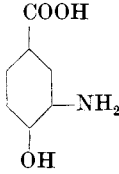
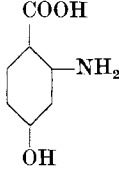
<sup>2)</sup> *G. P. Youmans*, *G. W. Raleigh* und *A. S. Youmans*, J. Bact. **54**, 409 (1947).

<sup>3)</sup> *C. L. Goodacre*, *B. W. Mitchell* und *A. S. Seymour*, Quart. J. of Pharmacy and Pharmacol. **21**, 301 (1948).

<sup>4)</sup> *H. Erlenmeyer*, *B. Priejs*, *E. Sorkin* und *E. Suter*, Helv. **31**, 988 (1948).

<sup>5)</sup> *R. J. Dubos*, Experientia **3**, 45 (1947).

## I. PAS und Isomere.

Nr.		– log
1.	 <p data-bbox="502 341 770 391">4-Amino-2-oxybenzoessäure „PAS“</p>	5,4 5,5 <sup>1)</sup> 5,4 <sup>2)</sup> 5,6 <sup>3)</sup> 4,6 <sup>4)</sup>
2.	 <p data-bbox="502 542 770 567">5-Amino-2-oxybenzoessäure</p>	2,3 <sup>1)</sup> [3,1] <sup>2)</sup>
3.	 <p data-bbox="502 698 770 724">3-Amino-2-oxybenzoessäure</p>	2,5 <sup>1)</sup>
4.	 <p data-bbox="502 850 770 875">4-Amino-3-oxybenzoessäure</p>	3,3 <sup>1)</sup> 3,8 <sup>3)</sup>
5.	 <p data-bbox="502 1051 770 1076">3-Amino-4-oxybenzoessäure</p>	3,8 <sup>3)</sup>
6.	 <p data-bbox="502 1253 770 1278">2-Amino-4-oxybenzoessäure</p>	2,6 <sup>3)</sup>

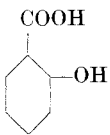
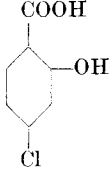
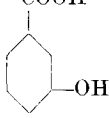
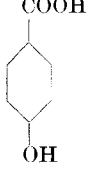
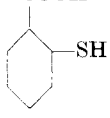
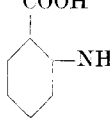
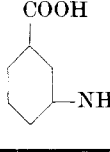
<sup>1)</sup> *J. Lehmann*, Nordisk Med. **33**, 140 (1947).

<sup>2)</sup> *G. P. Youmans, G. W. Raleigh* und *A. S. Youmans*, J. Bact. **54**, 409 (1947).

<sup>3)</sup> *C. L. Goodacre, B. W. Mitchell* und *A. S. Seymour*, Quart. J. of Pharmacy and Pharmacol. **21**, 301 (1948).

<sup>4)</sup> *H. Erlenmeyer, B. Priejs, E. Sorkin* und *E. Suter*, Helv. **31**, 988 (1948).

## II. Amino- und Oxybenzoesäuren.

Nr.		- log
7.	 <p style="text-align: center;">COOH   C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-OH</p> <p style="text-align: center;">Salicylsäure</p>	<p style="text-align: center;">3,4 4,4 <sup>1)</sup> 3,1 <sup>2)</sup> 2,6 <sup>3)</sup></p>
8.	 <p style="text-align: center;">COOH   C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>(OH)-Cl</p> <p style="text-align: center;">p-Chlorsalicylsäure</p>	<p style="text-align: center;">3,3 <sup>4)</sup></p>
9.	 <p style="text-align: center;">COOH   C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-OH</p> <p style="text-align: center;">3-Oxybenzoesäure</p>	<p style="text-align: center;">3,5 <sup>1)</sup> 3,1 <sup>2)</sup></p>
10.	 <p style="text-align: center;">COOH   C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-OH</p> <p style="text-align: center;">4-Oxybenzoesäure</p>	<p style="text-align: center;">2,7 <sup>1)</sup></p>
11.	 <p style="text-align: center;">COOH   C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-SH</p> <p style="text-align: center;">Thiosalicylsäure</p>	<p style="text-align: center;">3,5 <sup>2)</sup></p>
12.	 <p style="text-align: center;">COOH   C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-NH<sub>2</sub></p> <p style="text-align: center;">2-Aminobenzoessäure</p>	<p style="text-align: center;">2,7 <sup>1)</sup></p>
13.	 <p style="text-align: center;">COOH   C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-NH<sub>2</sub></p> <p style="text-align: center;">3-Aminobenzoessäure</p>	<p style="text-align: center;">3,4 <sup>1)</sup></p>

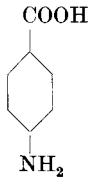
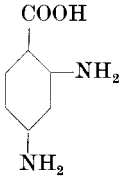
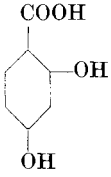
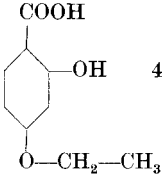
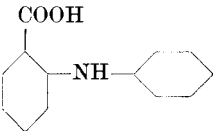
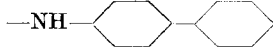
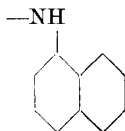
<sup>1)</sup> *J. Lehmann*, Nordisk Med. **33**, 140 (1947).

<sup>2)</sup> *G. P. Youmans, G. W. Raleigh* und *A. S. Youmans*, J. Bact. **54**, 409 (1947).

<sup>3)</sup> *C. L. Goodacre, B. W. Mitchell* und *A. S. Seymour*, Quart. J. of Pharmacy and Pharmacol. **21**, 301 (1948).

<sup>4)</sup> *H. Erlenmeyer, B. Prijs, E. Sorkin* und *E. Suter*, Helv. **31**, 988 (1948).

## II. Amino- und Oxybenzoesäuren (Fortsetzung).

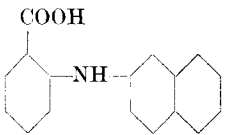

Nr.		– log
14.	 <p style="text-align: center;">4-Aminobenzoessäure</p>	4,2 <sup>1)</sup> 2,3 <sup>2)</sup>
15.	 <p style="text-align: center;">2,4-Diaminobenzoessäure</p>	2,9 <sup>2)</sup> 3,3 <sup>3)</sup>
16.	 <p style="text-align: center;">Resorcinsäure</p>	2,1 3,0 <sup>3)</sup>
17.	 <p style="text-align: center;">4-Äthoxy-2-oxybenzoessäure</p>	3,0 <sup>3)</sup>
18.	<p style="text-align: center;">N-Phenyl-2-Aminobenzoessäuren</p> 	3,3
19.		4,2
20.		4,5

<sup>1)</sup> J. Lehmann, Nordisk Med. **33**, 140 (1947).

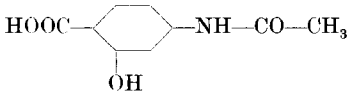
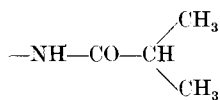
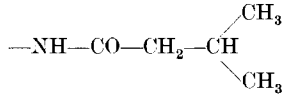
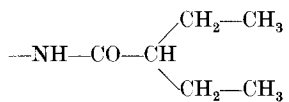
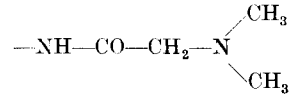
<sup>2)</sup> C. L. Goodacre, B. W. Mitchell und A. S. Seymour, Quart. J. of Pharmacy and Pharmacol. **21**, 301 (1948).

<sup>3)</sup> H. Erlenmeyer, B. Prijs, E. Sorkin und E. Suter, Helv. **31**, 988 (1948).

## II. Amino- und Oxybenzoesäuren (Fortsetzung).

Nr.		-log
21.		4,1
22.		3,3

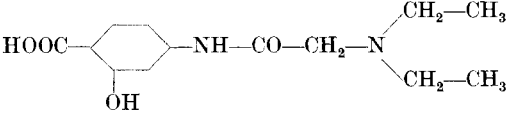
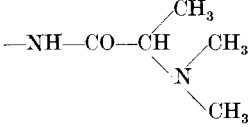
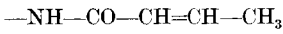
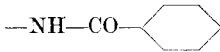


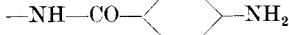
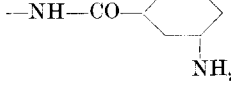
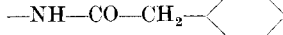
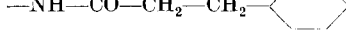
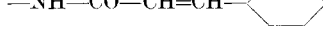
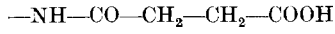
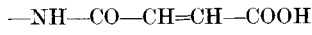
## III. N-Acyl-PAS.

Nr.		-log
	a) Aliphatische Acylgruppe.	
23.		2,6 3,3 <sup>1)</sup> 4,5 <sup>2)</sup>
24.	$-\text{NH}-\text{CO}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$	4,2
25.	$-\text{NH}-\text{CO}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$	3,8
26.		2,7
27.		4,9
28.		4,3
29.	$-\text{NH}-\text{CO}-(\text{CH}_2)_8-\text{CH}_3$	5,6
30.	$-\text{NH}-\text{CO}-(\text{CH}_2)_{12}-\text{CH}_3$	5,2
31.	$-\text{NH}-\text{CO}-(\text{CH}_2)_{16}-\text{CH}_3$	5,1
32.		3,8

<sup>1)</sup> G. P. Youmans, G. W. Raleigh und A. S. Youmans, J. Bact. **54**, 409 (1947).

<sup>2)</sup> C. L. Goodacre, B. W. Mitchell und A. S. Seymour, Quart. J. of Pharmacy and Pharmacol. **21**, 301 (1948).

## III. N - A c y l - P A S (Fortsetzung).

Nr.		- log
33.		4,3
34.		3,1
35.		2,3
b) Aromatische Acylgruppe.		
36.		3,4 4,3 <sup>1)</sup>
37.		3,5
38.		3,8
39.		3,1
40.		3,3
c) Araliphatische Acylgruppe.		
41.		3,2
42.		4,6
43.		2,6
d) Carboxy- und Sulfoacylgruppe.		
44.		3,2 2,8 <sup>1)</sup>
45.		4,8

<sup>1)</sup> C. L. Goodacre, B. W. Mitchell und A. S. Seymour, Quart. J. of Pharmacy and Pharmacol. 21, 301 (1948).

## III. N - A c y l - P A S (Fortsetzung).

Nr.		- log
46.		5,2
47.		4,0
48.		2,2
49.		2,7

## IV. N - A l k y l - P A S .

Nr.		- log
50.		4,4
51.		3,6
52.		3,3

## V. N - C a r b a m i n y l - P A S .

Nr.		- log
53.		3,2
54.		3,8
55.		4,2

## VI. N-Carbalkoxy-PAS.

Nr.		– log
56.		4,5
57.		3,3
58.		3,8
59.		4,6
60.		4,2

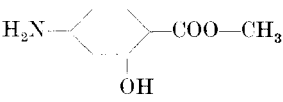
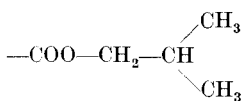
## VII. N-Sulfonyl-PAS.

Nr.		– log
61.		2,5
62.		2,6
63.		3,3
64.		3,5
65.		3,8
66.		3,6
67.		3,2
68.		3,2 3,8 <sup>1)</sup>
69.		2,2

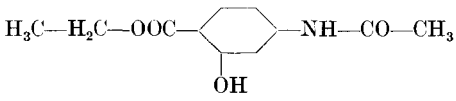

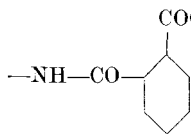
<sup>1)</sup> C. L. Goodacre, B. W. Mitchell und A. S. Seymour, Quart. J. of Pharmacy and Pharmacol. **21**, 301 (1948).



## VIII. Alkyl-Ester und -Amid der PAS.

Nr.		- log
70.		3,5 5,7 <sup>2)</sup>
71.	-COO-CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	4,0 3,9 <sup>1)</sup> 5,7 <sup>2)</sup>
72.	-COO-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> OH	3,6
73.	-COO-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	3,3 5,7 <sup>2)</sup>
74.	-COO-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	4,0
75.		6,1 <sup>2)</sup>
76.	-CO-NH <sub>2</sub>	2,1 2,6 <sup>2)</sup>
77.	-C≡N    2-Oxy-4-aminobenzonitril	3,0 <sup>3)</sup>

## IX. N-Acyl-PAS-Ester.

Nr.		- log
78.		2,3
79.	-NH-CO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>16</sub> -CH <sub>3</sub>	[2,0]
80.	-NH-CO- 	[2,0]
81.	-NH-CO-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -COOH	2,3
82.	-NH-CO-CH=CH-COOH	2,7
83.		5,3

<sup>1)</sup> G. P. Youmans, G. W. Raleigh und A. S. Youmans, J. Bact. **54**, 409 (1947).

<sup>2)</sup> C. L. Goodacre, B. W. Mitchell und A. S. Seymour, Quart. J. of Pharmacy and Pharmacol. **21**, 301 (1948).

<sup>3)</sup> H. Erlenmeyer, B. Prijs, E. Sorkin und E. Suter, Helv. **31**, 988 (1948).

IX. N-Acyl-PAS-Ester (Fortsetzung).

Nr.		– log
84.	$\text{H}_3\text{C}-\text{H}_2\text{C}-\text{H}_2\text{C}-\text{OOC}-\text{C}_6\text{H}_9(\text{OH})-\text{NH}-\text{CO}-\text{CH}_3$	5,2 <sup>1)</sup>
85.	$\text{H}_3\text{C}-\text{OOC}-\text{C}_6\text{H}_9(\text{OH})-\text{NH}-\text{CO}-\text{C}_6\text{H}_{11}$	4,7 <sup>1)</sup>

X. PAS-N-methylensulfosäuren.

Nr.		– log
86.	$\text{HOOC}-\text{C}_6\text{H}_9(\text{OH})-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{SO}_3\text{Na}$	5,1
87.	$\begin{array}{c} \text{---NH---CH---C}_6\text{H}_{11} \\   \\ \text{SO}_3\text{Na} \end{array}$	5,0
88.	$\begin{array}{c} \text{---NH---CH---C}_6\text{H}_9\text{---O---CH}_3 \\   \\ \text{SO}_3\text{Na} \end{array}$	3,9
89.	$\begin{array}{c} \text{---NH---CH---C}_6\text{H}_9(\text{OH}) \\   \quad \quad   \\ \text{NaO}_3\text{S} \quad \text{OH} \end{array}$	5,5
90.	$\begin{array}{c} \text{---NH---CH---CH=CH---C}_6\text{H}_{11} \\   \\ \text{SO}_3\text{Na} \end{array}$	5,6
91.	$\begin{array}{c} \text{---NH---CH---C}_5\text{H}_4\text{O} \\   \\ \text{NaO}_3\text{S} \end{array}$	5,5
92.	$\begin{array}{c} \text{---NH---CH---(CHOH)}_4\text{---CH}_2\text{OH} \\   \\ \text{SO}_3\text{Na} \end{array}$	5,5

<sup>1)</sup> C. L. Goodacre, B. W. Mitchell und A. S. Seymour, Quart. J. of Pharmacy and Pharmacol. 21, 301 (1948).

## XI. 4-Azo-salicylsäuren.

Nr.		- log
93.		4,6
94.		2,5
95.		4,6
96.		[2,0]

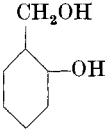
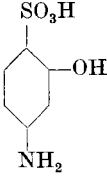
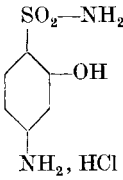
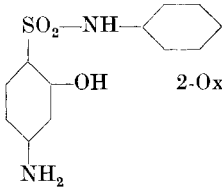
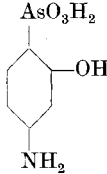
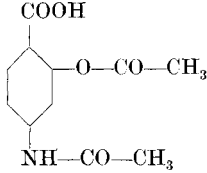
## XII. PAS-Analoge und -Verwandte.

Nr.		- log
97.	 2-Methoxy-4-aminobenzoessäure	[3,2] <sup>1)</sup>
98.	 m-Aminophenol	[3,0] <sup>1)</sup> 3,1 <sup>2)</sup>
99.	 2-Methoxybenzoessäure	[3,2] <sup>1)</sup>

<sup>1)</sup> G. P. Youmans, G. W. Raleigh und A. S. Youmans, *J. Bact.* **54**, 409 (1947).

<sup>2)</sup> C. L. Goodacre, B. W. Mitchell und A. S. Seymour, *Quart. J. of Pharmacy and Pharmacol.* **21**, 301 (1948).

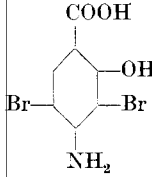
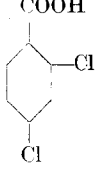
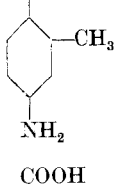
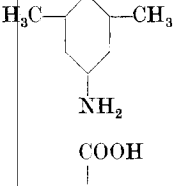
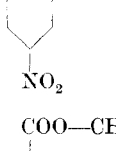
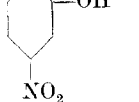
## XII. PAS-Analogue und -Verwandte (Fortsetzung).

Nr.		– log
100.		3,1 <sup>1)</sup>
101.		[3,2] <sup>1)</sup>
102.		2,1
103.		3,1
104.		3,7 <sup>1)</sup>
105.		4,0 <sup>2)</sup>

<sup>1)</sup> G. P. Youmans, G. W. Raleigh und A. S. Youmans, J. Bact. **54**, 409 (1947).

<sup>2)</sup> C. L. Goodacre, B. W. Mitchell und A. S. Seymour, Quart. J. of Pharmacy and Pharmacol. **21**, 301 (1948).

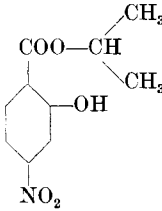
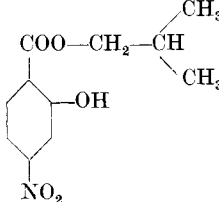
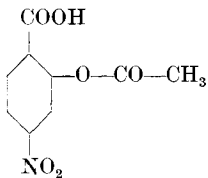
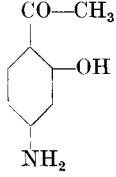
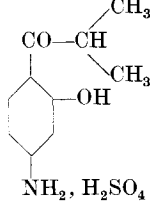
## XII. PAS-Analogue und -Verwandte (Fortsetzung).

Nr.		- log
106.	 <p style="text-align: center;">3,5-Dibrom-PAS</p>	3,5 <sup>1)</sup>
107.	 <p style="text-align: center;">2,4-Dichlorbenzoesäure</p>	[3,0] <sup>2)</sup>
108.	 <p style="text-align: center;">2-Methyl-4-aminobenzoic acid</p>	2,0
109.	 <p style="text-align: center;">2,6-Dimethyl-4-aminobenzoic acid</p>	3,3 <sup>2)</sup>
110.	 <p style="text-align: center;">4-Nitro-salicylsäure</p>	3,0 <sup>1)</sup>
111.	 <p style="text-align: center;">4-Nitro-salicylsäure-methylester</p>	3,3 <sup>1)</sup>

<sup>1)</sup> C. L. Goodacre, B. W. Mitchell und A. S. Seymour, Quart. J. of Pharmacy and Pharmacol. **21**, 301 (1948).

<sup>2)</sup> H. Erlenmeyer, B. Prijs, E. Sorkin und E. Suter, Helv. **31**, 988 (1948).

XII. PAS-Analogue und -Verwandte (Fortsetzung).

Nr.		- log
112.	 <p>4-Nitro-salicylsäure-isopropylester</p>	4,0 <sup>1)</sup>
113.	 <p>4-Nitro-salicylsäure-isobutylester</p>	3,1 <sup>1)</sup>
114.	 <p>4-Nitro-acetylsalicylsäure</p>	3,7 <sup>1)</sup>
115.	 <p>2-Oxy-4-aminoacetophenon</p>	2,8
116.	 <p>2-Oxy-4-amino-isobutyrophenon</p> <p>NH<sub>2</sub>, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub></p>	2,5

<sup>1)</sup> C. L. Goodacre, B. W. Mitchell und A. S. Seymour, Quart. J. of Pharmacy and Pharmacol. **21**, 301 (1948).

Die Übersicht über die tuberkulostatische Wirkung der PAS und deren Stellungsisomeren zeigt deutlich die Sonderstellung der ersteren. Übertrifft sie doch die besten Isomeren in ihrer Wirksamkeit fast um das hundertfache. Nachdem früher gezeigt werden konnte<sup>1)</sup>, dass zwischen der PAS und der p-Aminobenzoesäure (PABA) ein strenger Antagonismus besteht, ist die Notwendigkeit der para-Position der Aminogruppe nicht erstaunlich.

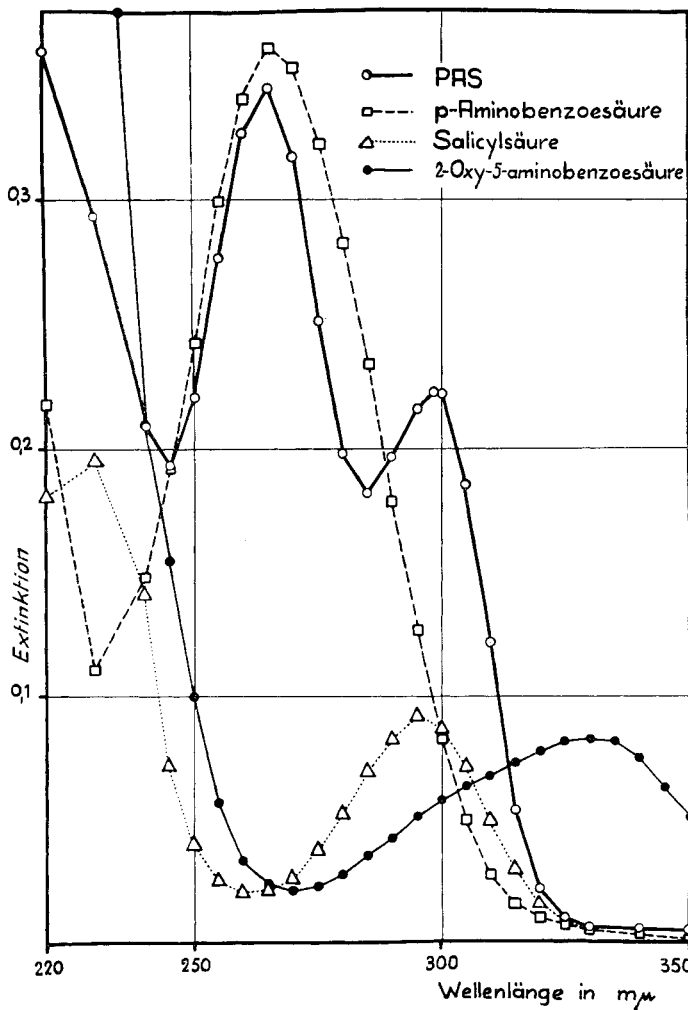


Fig. 1.

Ultraviolettabsorptionskurve von PAS, p-Aminobenzoesäure, Salicylsäure und 5-Aminosalicylsäure, aufgenommen mit dem Beckman-Spektrophotometer, Modell DU ( $4 \cdot 10^{-4}$ -proz. wässrige Lösungen, Schichtdicke 1 cm).

<sup>1)</sup> H. Hurni, Schweiz. Z. Path. u. Bakt. (im Druck).

Dass eine anscheinend geringfügige Veränderung in der Molekel, wie die Verschiebung der Aminogruppe von para- in meta-Stellung, eine tiefgreifende Wandlung auch im chemisch-physikalischen Verhalten der Verbindung zur Folge hat, zeigt sich unter anderem auch in der völlig verschiedenen Absorption im U.V. (Fig. 1).

Überblickt man die verschiedenen Derivate der PAS, so ist auffallend, dass bei Berücksichtigung der Mol-Gewichte die besten die tuberkulostatische Wirkung der PAS gerade erreichen, in keinem Fall aber deutlich übertreffen. Diese Tatsache lässt sich zwanglos erklären, wenn man annimmt, dass es jeweils die im Organismus oder im Bacillus aus der Verbindung abgespaltene PAS ist, welcher die wachstumshemmende Wirkung zuzuschreiben ist. Man findet daher auch die aktivsten Derivate unter den leicht spaltbaren N-Acyl- und N-Carbalkoxyverbindungen, während die bekanntlich sehr schwer verseifbaren N-Sulfonyl-Derivate in der Wirkung stark abfallen. Man trifft hier offenbar andere Verhältnisse, als sie bei den Sulfanilamiden bekannt sind, denn bei diesen ist ein Anstieg der molaren Wirkungsstärke vom Sulfanilamid selbst zu gewissen N<sub>1</sub>-substituierten Derivaten festzustellen. Auch ist der Grund der strengen Spezifität der wachstumshemmenden Wirkung der PAS auf Tuberkelbazillen — andere Bakterien werden weder *in vitro* noch *in vivo* merklich beeinflusst — noch unklar. Die Annahme, dass hier einerseits die leichte Zersetzbarkeit der PAS und andererseits die sehr geringe Lipoidlöslichkeit der Sulfanilamide eine wesentliche Rolle spielen dürften, scheint uns berechtigt.

#### Zusammenfassung.

Es wurden 72 neue PAS-Derivate auf ihre tuberkulostatische Wirkung *in vitro* geprüft. Die Ergebnisse wurden, zusammen mit den aus der Literatur bekannten, tabellarisch geordnet. Aus dieser Zusammenstellung ist ersichtlich, dass kaum Aussicht besteht, PAS-Derivate zu finden, deren molare tuberkulostatische Wirksamkeit *in vitro* diejenige der Stammsubstanz übertreffen. Da aber PAS *in vivo* sehr schnell ausgeschieden wird<sup>1)</sup>, besteht jedoch die Möglichkeit, dass einzelne Abkömmlinge der PAS dieser *in vivo* überlegen sind, sei es durch eine verzögerte Ausscheidung, sei es durch eine selektive Absorption an die Tuberkelbazillen.

Wissenschaftliche Forschungsabteilung  
der Firma *Dr. A. Wander AG.*, Bern;  
Leitung: P. D. Dr. med. *G. Schönholzer.*

<sup>1)</sup> *L. Ragaz*, Schweiz. Med. Wschr. **78**, 1213 (1948).