

produkt und Dehydrierungsprodukt wurde über eine Säule (Kieselgel 0,063–0,2 mm, 1=25 cm, d=1,5 cm, Elutionsmittel: CHCl₃/CCl₄/Essigester 80/12/8) getrennt.

4-Chlor-7,8,9,10-tetrahydro-3-nitro-6H-azepino[1,2-a]benzimidazol (10c)

Schmp.: 167° (Essigester/Petrolether 40–60°); Lit.¹²⁾ 62°. Ausb.: 140 mg (28,5 % d.Th.). Rf: 0,16.

Literatur

- 1 H. Möhrle und J. Gerloff, Arch. Pharm. (Weinheim) 311, 672 (1978).
- 2 H. Möhrle und J. Gerloff, Arch. Pharm. (Weinheim) 311, 381 (1978).
- 3 H. Möhrle und M. Busch, Arch. Pharm. (Weinheim) 315, 119 (1982).
- 4 H. Möhrle und M. Busch, Arch. Pharm. (Weinheim) 314, 524 (1981).
- 5 Dissertation M. Busch, Düsseldorf 1979.
- 6 L. Spiegel und A. Utermann, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 39, 2633 (1906).
- 7 M.D. Nair und R. Adams, J. Am. Chem. Soc. 83, 3518 (1961).
- 8 E. Lellmann und W. Geller, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 21, 2281 (1888).
- 9 D.P. Ainsworth und H. Suschitzky, J. Chem. Soc. C 1966, 111.
- 10 H. Möhrle und P. Gundlach, Arch. Pharm. (Weinheim) 302, 295 (1969).
- 11 K.H. Saunders, J. Chem. Soc. 1955, 3275.
- 12 R. Fielden, O. Meth-Cohn und H. Suschitzky, J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1 1973, 705.

[PH 435]

Arch. Pharm. (Weinheim) 315, 339–346 (1982)

Untersuchung von die Konsistenz künstlicher Vaseline beeinflussenden Faktoren⁺⁾

Georg Kedvessy*, Istran Erös, Eva Ugri-Hunyadvári und Ilona Szivoczka-Ferenczi

Pharmazeutisch-Technologisches Institut der Medizinischen Universität Szeged, Postfach 121, H-6701 Szeged, Ungarn

Eingegangen am 29. April 1981

Es wurden die Veränderungen der rheologischen Eigenschaften und des Flüssigkeitshaltvermögens künstlicher Vaseline in Abhängigkeit von der Zusammensetzung analysiert und dabei ein mathematisch charakterisierter Zusammenhang zwischen der Fließgrenze, der Thixotropie und der Konzentration der festen Phase, bzw. dem Isoparaffingehalt festgestellt.

Investigation of Factors Influencing the Consistency of Artificial Vaselins

The rheological properties and fluid-keeping capacities of artificial vaselins of different compositions were investigated. A mathematical relation was established between the yield point, the thixotropy and the concentration of the solid phase or the isoparaffin contents.

^{+) Herr Prof. Dr. H. Oelschläger zum 60. Geburtstag gewidmet}

Vaseline ist auch heute noch eine häufig benutzte Salbengrundlage. In fast allen in Kraft befindlichen Arzneibüchern sind die weiße Vaseline und eine oder mehrere zusammengesetzte, vaselinehaltige Salbengrundlagen offiziell geführt.

Die Gelstruktur der natürlichen Vaseline ist wohlbekannt. Die Versuche von *Füller und Münzel*¹⁾, bzw. *Schulte und Kassem*²⁾ haben die Rolle der kristallinen und amorphen, bzw. der Normal- und Isoparaffine in der Strukturbildung geklärt. *Ooteghem*³⁾ hat das Verhältnis des Strukturabbruches und der Regeneration studiert.

*Sucker und Mitarb.*⁴⁻⁶⁾ haben sehr eingehende Untersuchungen über den Zusammenhang zwischen der chemischen Zusammensetzung, den rheologischen Eigenschaften und der Anwendbarkeit angestellt. *Gstürner und Meisenberg*⁷⁾ haben die Vaseline mittels Molekulardestillation in Komponenten zerlegt und den Zusammenhang zwischen der Zusammensetzung, sowie der Fließgrenze und der Ölzahl studiert.

In letzter Zeit haben neben den natürlichen Vaselinen auch die Herstellung und Prüfung der künstlichen Kohlenwasserstoffgele großen Raum erhalten. Diese bestehen aus Komponenten natürlicher Vaseline oder stellen ein Gemisch aus mikrokristallinen Gelbildnern und flüssigen Kohlenwasserstoffen dar. Beim Planen ihrer Zusammensetzung läßt sich das reiche experimentelle Wissensmaterial heranziehen, das sich bei der Untersuchung der natürlichen Vaseline angesammelt hat.

In unseren Versuchen haben wir 36 künstliche Vaselingele studiert. Die Untersuchungen betrafen die folgenden Themen:

- Die Zusammenhänge zwischen den rheologischen Eigenschaften und der Zusammensetzung,
- Untersuchung der Stabilität der Gelstruktur,
- Untersuchung der sich während der Lagerung ergebenden Veränderungen,
- die Wirkung von Emulgatoren auf die Struktur und die Eigenschaften.

Die vorliegende Arbeit gibt einen zusammenfassenden Überblick über die Ergebnisse unserer Untersuchungen zur Klärung des Zusammenhanges zwischen den Eigenschaften der festen Phase der Vaselingele, sowie der Konsistenz und der Flüssigkeitshaltbarkeit.

1. Der Einfluß der Konzentration der festen Phase auf die Konsistenz

Zwei wichtige numerische Charakteristika der Konsistenz sind die Fließgrenze und das Gebiet der Hysteresisschleife^{8,9)}. Die Veränderung dieser beiden Parameter in Abhängigkeit von der Konzentration der festen Phase zeigen die Abb. 1 und 2.

In den Abb. sind der Fließgrenzenwert und das Gebiet der die Thixotropie charakterisierenden Hysteresisschleife von je 20 Vaselinen zu sehen. Die flüssige Phase dieser Zusammensetzungen waren flüssiges Paraffin mit einer Viskosität von 81 bzw. 167 mPa s; ihre feste Phase bildeten in unterschiedlichem Verhältnis angewandte Normal- und Isoparaffine. Die Konzentration der festen Phase lag zwischen 22 und 32,2 %.

Den Abb. ist zu entnehmen, daß mit der Konzentration der gerüstbildenden festen Paraffine die Fließgrenze und das Gebiet der Hysteresisschleife entschieden größer wurden. Eine enge Korrelation und eine nicht lineare Regression ergaben sich zwischen diesen beiden Parametern und der Konzentration. Diese Ergebnisse bekräftigten die

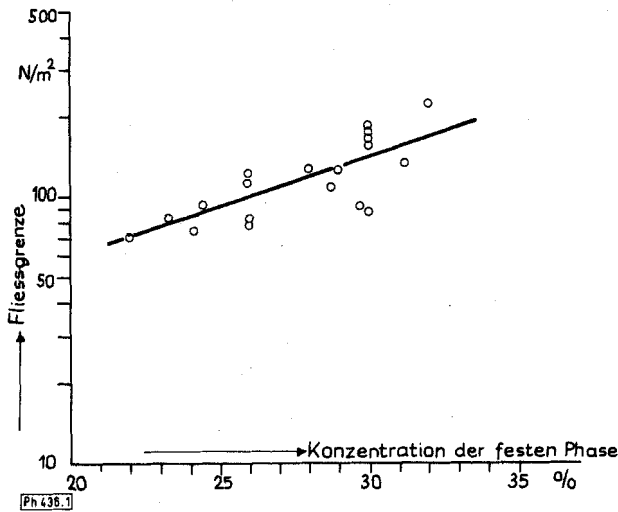


Abb. 1: Zusammenhang zwischen der Konzentration der festen Phase und der Fließgrenze der Vaseline

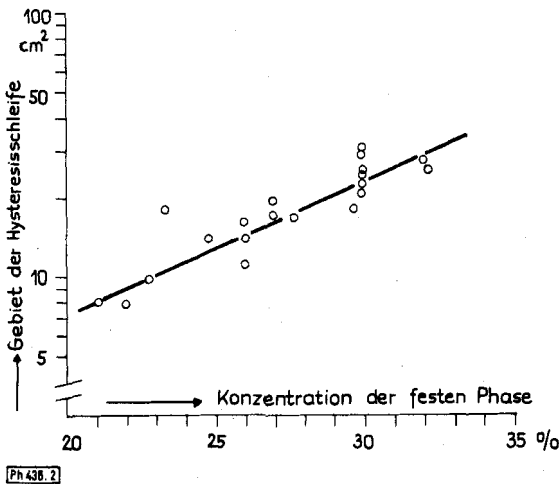


Abb. 2: Zusammenhang zwischen der Konzentration der festen Phase und der Thixotropie der Vaseline

Resultate unserer früheren, mit mikrokristallinen Paraffinen und anderen lipophilen Gelbildnern durchgeführten Versuche, in denen wir einen exponentiellen Zusammenhang zwischen der Konzentration der gelbildenden Substanz und den rheologischen Parametern feststellten^{10,11)}.

2. Der Einfluß der Konzentration der festen Phase auf das Flüssigkeitsbindevermögen

Das Flüssigkeitsbindevermögen, die Wechselwirkung zwischen der festen Phase des Gels und der flüssigen Phase, wird numerisch gekennzeichnet durch die Ölzahl, bzw. mit Hilfe der Ölzahl ist der Solvationsgrad bestimmbar¹²⁾.

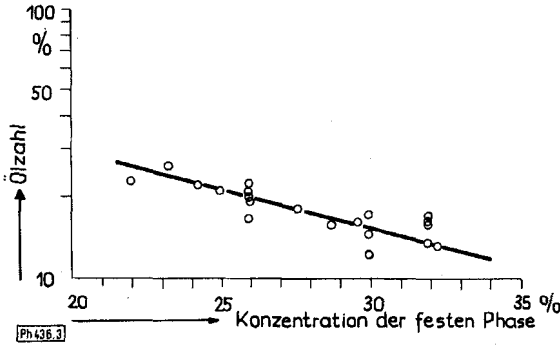


Abb. 3: Zusammenhang zwischen der Konzentration der festen Phase und der Ölzahl der Vaseline

In Abb. 3 ist der Zusammenhang zwischen der Ölzahl und der Konzentration der festen Phase dargestellt. Die Abb. enthält die Ölzahlen von 20 künstlichen Vaseline unterschiedlicher Zusammensetzung. Mit zunehmender Menge der festen Phase ließ die Ölzahl nach. Das heißt, mit zunehmender Kompaktheit bzw. Kohärenz des Gelgerüsts stieg die Solvation der flüssigen Phase. Je höher die Konzentration der festen Phase, um so besser das Flüssigkeitshaltevermögen der Gele. Eine enge Korrelation und nicht lineare Regression war auch auf diesem Gebiet feststellbar.

3. Der Einfluß des Isoparaffingehaltes, bzw. des Iso-/Normalparaffin-Quotienten auf die Konsistenz

Mehrere Autoren^{1,2,13)} haben festgestellt, daß zur thixotropen Gelstruktur, bzw. zur guten Konsistenz das adäquate Iso/Normalparaffinverhältnis unerlässlich ist. Die Isoparaffine haben eine wichtige Funktion in der Gelstruktur inne.

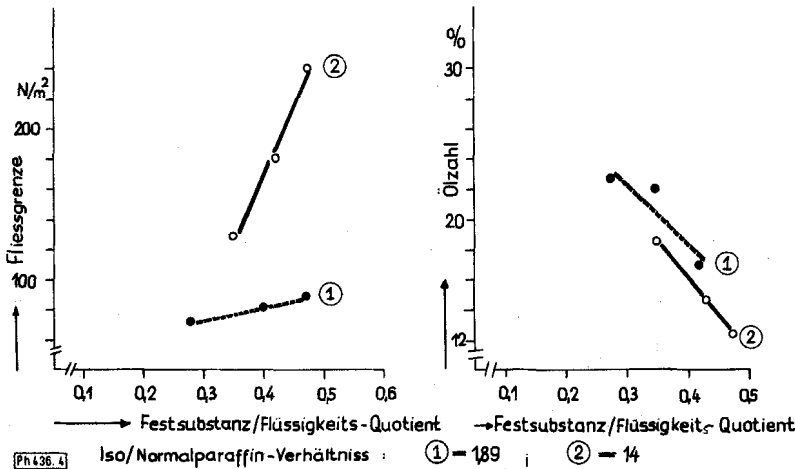
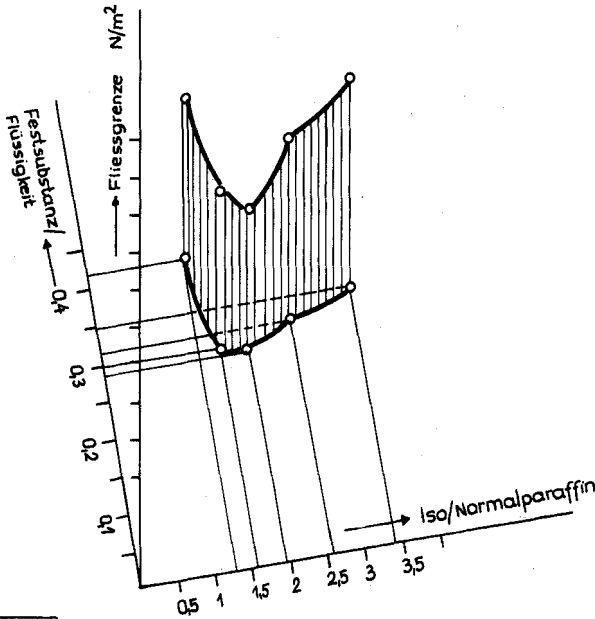


Abb. 4: Der Einfluß des Festsubstanz/Flüssigkeits-Quotienten und des Iso/Normalparaffin-Verhältnisses auf die Fließgrenze und die Ölzahl
 Iso/Normalparaffin-Verhältnis: 1 = 1,89; 2 = 14

Abb. 4 veranschaulicht die Fließgrenze und Ölzahl von 6 Vaselinen, wo in je 3 Zusammensetzungen das Verhältnis Isoparaffin/Normalparaffin identisch war. Wie ersichtlich, wurde beim Anstieg des Fest/Flüssig-Quotienten die Fließgrenze größer und die Ölzahl kleiner, doch hängt diese Zunahme, bzw. Verringerung, auch von dem Iso/Normalparaffinverhältnis ab. Im Falle eines größeren Iso/Normalverhältnisses war der Anstieg der Fließkurve wesentlich steiler.



Ph436.5

Abb. 5: Der Einfluß des Iso/Normalparaffin-Verhältnisses der festen Phase auf die Fließgrenze

Deutlicher geht dieser Zusammenhang aus Abb. 5 hervor. Hier ist die Korrelation feste/flüssige Phase – Iso/Normalparaffin-Verhältnis – Fließgrenze im dreiaxigen Koordinatensystem dargestellt. An der Abbildung ist die enge Korrelation zwischen Iso/Normal-Quotienten und Fließgrenze ablesbar. Vollkommen parallel der Veränderung des Iso/Normalparaffin-Verhältnisses wechselte der Fließgrenzenwert.

Diese Erfahrungen ließen es notwendig erscheinen, die von den Isoparaffinen auf die Konsistenz entfaltete Wirkung auch an einer größeren Zusammensetzungsserie zu untersuchen.

Abb. 6 veranschaulicht die Korrelation zwischen dem Isoparaffingehalt und der Fließgrenze von 20 Vaselinen, der Isoparaffingehalt wechselte zwischen 14,0 und 30 %. Mit der Zunahme der Isoparaffinkonzentration stieg der Fließgrenzenwert sehr steil an. Ein ähnlicher Zusammenhang war auch zwischen dem Isoparaffingehalt und dem Gebiet der Hysteresisschleife feststellbar. Somit haben auch unsere Versuche die Tatsache bekräftigt, daß der Isoparaffingehalt die Konsistenz erheblich beeinflusst. Ein hoher Isoparaffingehalt baut eine über eine beträchtliche Fließgrenze und Thixotropie verfügende Gelstruktur auf.

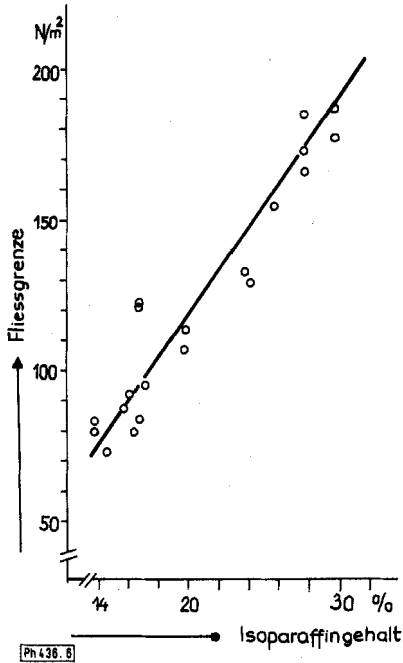


Abb. 6: Der Zusammenhang zwischen dem Isoparaffingehalt und der Fließgrenze der Vaseline

Tab. 1: Korrelation und Regression zwischen Isoparaffingehalt und Fließgrenze der Vaseline

x	Eigenschaften y	Korrelations- koeffizient (r)	Wahrscheinlichkeits- ebene der Korrelation (p)	Gleichung der Regressionsgeraden
Konzentration der festen Phase	Fließgrenze	0,88	$p < 0,001$	$y = 12,37 \cdot e^{0,34x}$
Konzentration der festen Phase	Gebiet der Hysteresisschleife	0,78	$p < 0,001$	$y = 0,94 \cdot e^{0,11x}$
Konzentration der festen Phase	Ölzahl	-0,74	$p < 0,001$	$y = 95,6 \cdot e^{-0,64x}$
Konzentration des Isoparaffins	Fließgrenze	0,93	$p < 0,001$	$y = 26,6 + 7,06x$
Konzentration des Isoparaffins	Gebiet der Hysteresisschleife	0,87	$p < 0,001$	$y = -0,18 + 0,93x$

Diskussion

Die in den Abbildungen 1, 2, 3 und 6 vorgestellten Zusammenhänge spiegeln eine signifikante Beziehung und enge Korrelation zwischen der Konzentration aller gerüstbildenden festen Stoffe, bzw. dem Isoparaffingehalt und den Konsistenzparametern wider. Wir haben auch die Gleichungen der Regressionsgeraden bestimmt; diese sind in Tab. zusammengefaßt.

Aufgrund von Tab. 1 und der obigen Abb. haben wir einen exponentiellen Zusammenhang festgestellt im Falle der zur Bewertung verwendeten 20 Vaselinen zwischen der Fließgrenze und der Konzentration der festen Phase, zwischen der Ölzahl und der Konzentration der festen Phase, sowie zwischen dem Gebiet der Hysteresisschleife und der Konzentration der festen Phase. Zwischen dem Isoparaffingehalt und der Fließgrenze, bzw. der Thixotropie ergab sich ein linearer Zusammenhang. Aufgrund der Gleichungen läßt sich bestimmen, wieviel fester Gelbildner, Normal- und Isoparaffin, zur Erzielung einer gegebenen Fließgrenze, Thixotropie bzw. Ölzahl verwendet werden muß, bzw. die Konsistenzparameter gegebener Zusammensetzungen lassen sich mit approximativer Genauigkeit vorausbestimmen.

Experimenteller Teil

1. Verwendete Materialien

Die flüssige Phase der zu den Untersuchungen benutzten Vaseline* bildeten zwei flüssige Paraffine unterschiedlicher Viskosität: die Viskosität des 1. flüssigen Paraffins betrug 167 mPa·s und die des 2. flüssigen Paraffins 81 mPa·s. Die feste Phase bestand aus Normalparaffinen, Dichte: 0,881 g/ml, Tropfpunkt: 50,8°, Erstarrungspunkt: 53,2° und Isoparaffinen, Dichte: 0,839 g/ml, Tropfpunkt: 64,9°, Erstarrungspunkt: 67,3°. Der Normalparaffingehalt bewegte sich zwischen 0 und 13 % und der Isoparaffingehalt zwischen 14,0 und 30 %. Das Normalparaffin zeigte – polarisationsmikroskopisch untersucht – kristalline Struktur, die Isoparaffine waren amorphes Gefüges.

2. Untersuchungsmethoden

Die rheologischen Messungen erfolgten mit der SV-II.-profilierter Meßeinrichtung des Rotovisko RVI (Gebrüder Haake KG., Berlin). Die Meßtemp. betrug $25 \pm 0,5^\circ$. Das Gebiet der Hysteresisschleife wurde durch polarplanimetrische Wertung der Fließkurven ermittelt. Die Bestimmung der Ölzahl geschah mit Hilfe der gravimetrischen Methode von *Gstirner und Binde*¹⁴⁾.

* Hersteller: Tiszai Köolajipari Vállalat (Ungarn)

Literatur

- 1 W. Füller und K. Münzel, Pharm. Acta Helv. 35, 656 (1960).
- 2 K.E. Schulte und M.A. Kassem, Pharm. Acta Helv. 38, 358 (1963).
- 3 M. v. Ooteghem, Pharm. Acta Helv. 39, 679 (1964).
- 4 R. Rincker und H. Sucker, Fette, Seifen, Anstrichm. 74, 21, 181, 304 (1972).
- 5 H. Schmidt und H. Sucker, Fette, Seifen, Anstrichm. 74, 416, 537 (1972).
- 6 H. Schmidt, H. Sucker, R. Rincker, Fette, Seifen, Anstrichm. 74, 575 (1972).
- 7 F. Gstirner und R. Meisenberg, Arch. Pharm. (Weinheim) 303, 872 (1970).

- 8 G. Kedvessy, *Gyógyszertechnológia (Pharmazeutische Technologie)* 4. Aufl., Medicina Verlag, Budapest 1978.
- 9 I. Erös, A. Mayer und G. Nagy, *Acta Pharm. Hung.* 24, 221 (1978).
- 10 I. Erös und G. Kedvessy *Zentralbl. Pharm.* 109, 339 (1970).
- 11 I. Erös, *Pharmazie* 32, 709 (1977).
- 12 R. Hüttenrauch, *Pharmazie* 23, 400 (1968).
- 13 Gy. Mózes, E. Földes und Gy. Fényi, *Máfki Közl.* 7, 185 (1966).
- 14 F. Gstirner und E. Binde, *Sci. Pharm.* 34, 4 (1966).

[Ph 436]

Arch. Pharm. (Weinheim) 315, 346–353 (1982)

3-(4-Amidinophenyl)-brenztraubensäure analoge 5-Amidinobenzylbarbitursäuren

Klaus Rehse* und Wolf-Dieter Kapp**

Institut für Pharmazie der Freien Universität Berlin, Königin-Luise-Str. 2+4, 1000 Berlin 33
Eingegangen am 29. April 1981

Es wurden sechs Titelverbindungen synthetisiert und ihre Wirkung auf zahlreiche Blutgerinnungsparameter geprüft. In Konzentrationen bis zu $5 \cdot 10^{-4} \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1}$ wurde keine Antithrombinwirkung beobachtet.

5-(Amidinobenzyl)barbituric Acids that are Analogous to 3-(4-Amidinophenyl)pyruvic Acid

Six title compounds have been synthesized and tested for antithrombin activity and their influence on other blood clotting parameters. In concentrations up to $5 \cdot 10^{-4} \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1}$ no effect was observed.

3-(4-Amidinophenyl)-brenztraubensäure (APPA, **1**), ist ein Inhibitor von Serinproteinasen^{1,2}). So wird Thrombin schon in einer Konzentration von 6,5 μM kompetitiv gehemmt. Hieraus ergeben sich Einsatzmöglichkeiten für die direkte Hemmung der Blutgerinnung. Hierbei ist besonders die orale Applikationsmöglichkeit von großem Interesse, da das ebenfalls direkt wirkende Heparin nur parenteral verabreicht werden kann. Die oralen Anticoagulantien vom 4-Hydroxycumarintyp hingegen zeigen wegen ihres indirekten Wirkungsmechanismus einen verspäteten Wirkungseintritt (Latenzzeit) und sind aus dem gleichen Grunde schwer steuerbar, was in der Therapie zu nicht geringen Problemen führt. APPA erfüllt prinzipiell die Anforderungen: Sie wirkt direkt und wird nach oraler Gabe resorbiert. Allerdings ist die Resorptionsquote recht gering^{2,3,4}). Da außerdem die biologische Halbwertszeit nur 1 h beträgt, sind APPA-Analoga mit besseren pharmakokinetischen Eigenschaften von Interesse. Wir haben daher untersucht, ob die

** Teil der Dissertation *W.D. Kapp*, F.U. Berlin 1980.