

γωνιστικῶς πρὸς τὴν ἰνσουλίνην, εἴτε διότι ἐλαττώνει τὴν ἔκκρισιν αὐτῆς ὑπὸ τοῦ παγκρέατος, εἴτε διότι παρεμποδίζει τὴν πρόσληψιν αὐτῆς ὑπὸ τοῦ τελικοῦ ὄργάνου καὶ τὴν σύνθεσιν γλυκογόνου εἰς τὰ διάφορα κύτταρα τοῦ ὄργανισμοῦ.

ZUSAMMENFASSUNG

Im Anschluss an die Beobachtungen von Roller, haben wir den Antagonismus des Vitamins A gegen Insulin an Kaninchen studiert. In einer ersten Versuchsreihe, bekamen Kaninchen im Gewicht von 1,5-2,1 Kg während 5 Tagen, 10 ccm Vitamin A Konzentrat subkutan (10 ccm Vogan Merck=1.200.000 IE) Am 6ten Versuchstage erhielten die Tiere subkutan 0,15 ccm Insulin, entsprechend einer Kaninchen-Einheit. Wie aus den Kurven der Abb. I hervorgeht, sinkt der Blutzucker nach einer Stunde. In der 2ten Stunde ist der Blutzucker wieder erhöht oder bleibt nahezu auf derselben Höhe. In der zweiten Versuchsreihe bekamen die Tiere 18 ccm Vogan während 6 Tage. Am 7ten Versuchstage erhielten die Tiere 0,15 ccm Insulin. Die Abb. II zeigt, dass der Blutzucker in der 1ten Stunde herabgesetzt ist. In der 2ten Stunde haben wir eine Erhöhung des Blutzuckers gegenüber dem nach einer Stunde beobachteten Wert. In der dritten Versuchsreihe haben wir statt Vogan, 10 ccm Olivenöl subkutan verabreicht. Die gleiche Insulindosis, wie in den vorigen Versuchen erniedrigt den Blutzucker in der ersten Stunde. In der zweiten Stunde ist an Stelle einer Erhöhung des Blutzuckers eine weitere Erniedrigung zu beobachten. In der vierten Versuchsreihe haben wir die Dosis des Olivenöls erhöht. Hier erhielten die Tiere während 6 Tagen 18 ccm Olivenöl subkutan. Das Resultat ist dasselbe wie in der 3ten Versuchsreihe. Vergleiche Abb. III und IV.

Aus dem Pharmakologischen Institut
der Universität Athen.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. M. ROLLER, Über den Antagonismus von Insulin und Vitamin A als Beitrag zur Pathogenese des Diabetes mellitus. Med. Klinik Nr. 20 1937.
2. MARKS, πβλ. J. H. BURN, Biologische Auswertungsmethoden, 1937 S. 64.

ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΑ.—Ἡ σημασία τοῦ μεγέθους τῶν κοκκίων διὰ τὴν ἀπορρόφησιν τοῦ ἐνδομυϊκῶς ἐνεθέντος σαλικυλικοῦ βισμούθιου*, ὑπὸ **N. Κλεισιούνη.** Ἀνεκρινώθη ὑπὸ κ. Γ. Ἰωακείμογλου.

Ἡ ταχύτης τῆς ἀπορροφῆσεως τῶν ἐνδομυϊκῶς ἐνιεμένων ἀδιαλύτων ἐνώσεων τοῦ βισμούθιου ἐξαρτᾶται ἐκ πολλῶν συντελεστῶν¹. Ἡ διαλυτότης τοῦ σκευάσματος, τὸ μέγεθος τῶν κοκκίων, τὸ εἶδος τοῦ ἐκδόχου, ἢ πυκνότης εἰς Βί, ὁ τόπος τῆς ἐνέσεως ἔχουν σημασίαν ὅσον ἀφορᾷ εἰς τὴν ἀπορρόφησιν.

* N. KLISSIUNIS.—Die Bedeutung der Korngrösse für die Absorption des intramuskulär injizierten Wismutsalicylats.

Και περί μὲν τῶν ἄλλων συντελεστῶν ἀρκεταὶ μελέται ἔχουν γίνει, προκειμένου ὁμως περὶ τῆς σημασίας τοῦ μεγέθους τῶν κοκκίων ὅσον ἀφορᾷ εἰς τὴν ἀπορρόφησιν ὀλίγα μελέται ὑπάρχουν ἐν τῇ βιβλιογραφίᾳ. Διὰ τὴν μελέτην τῆς ἀπορροφήσεως τοῦ Bi ἔχομεν τὰς ἀκτινολογικὰς καὶ τὰς χημικὰς μεθόδους. Ὁ Lomholt,² ἀναφέρει ὅτι ἐπὶ ἐνέσεως ὑδατικοῦ ἐναιωρήματος ὀξυχλωριούχου βισμούθιου, BiOCl, μὲ μικρὸν μέγεθος κοκκίων ἢ σκιά ἦτο ἀσθενεσττέρα κατὰ τὴν ἀκτινoscόπησιν ἢ ἐπὶ μεγάλων κοκκίων. Ἐπὶ παιδὸς εἰς ὃν ἐγένετο ἕνεσις Bi ((Spirobismol) ὁ F. Leeser³ εὔρεν ὅτι ἡ σκιά ἐγένετο ἐντονωτέρα μὲ τὴν πάροδον τοῦ χρόνου. Ἐκ τούτου προκύπτει ὅτι αἱ ἀκτινολογικαὶ ἐξετάσεις δὲν δύνανται νὰ δώσουν ἀκριβῆ ἀποτελέσματα, διὰ τὴν μελέτην τῆς ἀπορροφήσεως τῶν σκευασμάτων τοῦ βισμούθιου. Διὰ τοῦτο ἡμεῖς μετεχειρίσθημεν χημικὰς μεθόδους διὰ τὴν μελέτην τοῦ προβλήματος τούτου.

ΧΗΜΙΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΜΟΥ ΤΟΥ Bi

Δὲν εἶναι δυνατὸν νὰ χρησιμοποιήσωμεν τὴν αὐτὴν μέθοδον διὰ μικρὰ καὶ μεγάλα ποσὰ Bi. Διὰ τὸν ποσοτικὸν προσδιορισμὸν μικρῶν ποσῶν Bi εἰς τὰ οὖρα, κόπρανα, καὶ ὄργανα ἐχρησιμοποιήσαμεν τὴν μέθοδον Bodnár-Carell⁴. Κατὰ τὴν μέθοδον ταύτην ὀξειδοῦται ἡ πρὸς ἐξέτασιν οὐσία εἰς ὑψηλὴν θερμοκρασίαν τῇ προσθήκῃ H₂O₂ καὶ HNO₃. Ὁ προσδιορισμὸς τοῦ Bi γίνεται εἴτα χρωματομετρικῶς διὰ προσθήκης ἰωδιούχου καλίου ὁπότε παράγεται βισμούθιωδικὸν κάλιον (KBiJ₄). Πρὸς τοῦτο 50-100 κ.έ. οὖρων ἐξατμίζονται ἐντὸς κάψης ἐκ πορσελάνης ἢ γαλαζίου μέχρι ξηροῦ.

(Ἐπὶ κοπράνων λαμβάνονται ἀπ' εὐθείας ἐκ τῶν ξηρανθέντων κοπράνων 2-3 γρ.⁵). Κατόπιν θερμαίνεται ἡ κάψα εἰς ἀπόστασιν ἀπὸ τῆς φλογός, παρεμβαλλομένου πλέγματος ἐξ ἀμιάντου. Εἴτα θερμαίνεται ἡ κάψα ἀπ' εὐθείας διὰ τῆς φλογός. Μετὰ τὴν ψύξιν κωνιοποιεῖται ὁ ἄνθραξ, διαποτίζεται δι' ὀλίγων κ.έ. 10% H₂O₂, ξηραίνεται καὶ πυροῦται.

Ἐὰν ἡ τέφρα εἶναι ἀκόμη φαιὰ ἐπαναλαμβάνεται ἡ ὡς ἄνω ἐπεξεργασία. Τελικῶς διαποτίζεται ἡ τέφρα μὲ πυκνὸν HNO₃, ξηραίνεται πυροῦται καὶ οὕτω καθίσταται τελείως λευκή. Ἡ ληφθεῖσα τέφρα διαλύεται ἐν θερμῷ εἰς 5 κ.έ. 10% HNO₃. Τὸ διάλυμα διηθεῖται καὶ ἀποπλύνεται ἡ κάψα καὶ ὁ ἡθμός δις διὰ 5 κ.έ. θερμοῦ 10% HNO₃. Εἰς τὸ ψυχθὲν διήθημα ὕπερ δέον νὰ εἶναι διαυγὲς καὶ ἄχρουν (ἄλλῶς ἀποχρωματίζεται δι' ὀλίγου Carbo medicinalis Merck) προστίθενται 6 σταγ. 1% διαλ. διθειώδους νατρίου, 3 σταγ. 1% διαλ. ἀμύλου καὶ 2 κ.έ. 20% διαλ. ἰωδιούχου καλίου καὶ συμπληροῦται τελικῶς δι' ὕδατος εἰς ὄγκον 20 κ.έ.

Ὡς πρότυπον διαλ. Bi μετεχειρίσθημεν τὸ ὑπὸ τῶν Baggesgaard, Rasmussen, Jackerott καὶ Schou⁶ προταθέν. 1 γρ. ὑπονιτρικοῦ βισμούθιου διαλύεται εἰς 10 κ.έ. ἀραιοῦ HNO₃ καὶ τὸ διάλυμα τοῦτο χύνεται εἰς 200 κ.έ. 1% NH₃. Τὸ

ἴζημα ἀποπλύνεται διὰ ζέοντος ὕδατος καὶ ξηραίνεται. Εἶτα πυροῦται ἐλαφρῶς μέχρι σταθεροῦ βάρους. Ἐκ τούτου λαμβάνονται 0,115 γρ. διαλύονται εἰς ὀλίγα κ.έ. 10% HNO_3 καὶ τὸ ὅλον συμπληροῦται εἰς 1000 κ.έ. 1. κ.έ. τοῦ διαλύματος = 0,1mg. Bi.

Ἐκ τοῦ προτύπου διαλύματος λαμβάνονται ποσότητες ἀντιστοιχοῦσαι περίπου πρὸς τὰς τοῦ ἐξεταζομένου διαλύματος καὶ συμπληροῦται ὁ ὄγκος εἰς 15 κ.έ. διὰ 10% HNO_3 προστίθενται αἱ αὐταὶ ὡς ἄνω ποσότητες NaHSO_3 , ἀμύλου καὶ ἰωδιούχου καλίου καὶ τὸ ὅλον συμπληροῦται δι' ὕδατος εἰς 20 κ.έ. Εἰς περιπτώσεις καθ' ἃς ἡ ποσότης τοῦ Bi ὑπερβαίνει τὸ 1 χιλ. ἀραιοῦται τὸ ληφθὲν διάλυμα ἀναλόγως μὲ νιτρικὸν ὀξύ. Κατὰ τὴν ἀραιώσιν δέον νὰ προστεθοῦν τὰ ἄλλα ἀντιδραστήρια (NaHSO_3 κλπ.) οὕτως ὥστε νὰ προκύψουν αἱ ἄνω ρηθεῖσαι πυκνότητες. Διὰ τὴν χρωματομέτρησιν ἐχρησιμοποίησαμεν χρωματομετρικοὺς κυλίνδρους ὕψους 220 mm καὶ διαμ. 15 mm. Ὁ ὑπολογισμὸς γίνεται κατὰ τὰ γνωστά.

Πρὸς ἔλεγχον τῆς ὡς ἄνω μεθόδου προσετέθησαν εἰς 50 κ.έ. οὕρων¹ 0,5 mg. Bi. Εὐρέθησαν 0,46.² Εἰς δεύτερον πείραμα προσετέθησαν 0,5 mg. Bi. Εὐρέθησαν 0,49.

Ὁ προσδιορισμὸς τοῦ Bi εἰς τὰ ὄργανα γίνεται ὡς ἐξῆς: Τὸ ὄργανον ξηραίνεται ἐπὶ ὕδατολούτρου, προστίθενται ἐκ διαλύματος νιτρικοῦ ἀσβεστίου (τοῦτο παρασκευάζεται διὰ διαλύσεως 30 gr. CaCO_3 purissimum Merck εἰς πυκνὸν HNO_3 καὶ ἀραιώσεως τοῦ διαλύματος εἰς 100 κ.έ. διὰ 20% HNO_3) κ.έ. εἰς ἀναλογία 10% ἐπὶ τοῦ βάρους τοῦ προσφάτου ὄργανου καὶ 1-2 κ.έ. πυκνοῦ HNO_3 . Ἡ κάψα θερμαίνεται ἐπὶ τοῦ ὕδατολούτρου μετὰ προσοχῆς μέχρι ξηροῦ. Ἡ ἐξέτασις ἐκτελεῖται περαιτέρω ὡς καὶ ἐπὶ τῶν οὕρων, μὲ τὴν διαφορὰν ὅτι δὲν χρησιμοποιεῖται H_2O_2 ἀλλὰ μόνον HNO_3 . Πρὸς ἔλεγχον τῆς μεθόδου προσετέθησαν εἰς ἴψαρ (περίπου 10 γρ.)¹ 0,1mg. Bi, εὐρέθησαν 0,096.² Προσετέθησαν 0,06 mg. Bi εὐρέθησαν 0,062.

Διὰ τὸν προσδιορισμὸν τοῦ ἀποθέματος Bi, εἰς τοὺς μῦς (πρβλ. κατωτέρω) ὅπου δύναται νὰ ὑπερβαίῃ καὶ 30 χιλ. Bi, δὲν ἠδυνήθημεν νὰ ἐφαρμόσωμεν τὴν ἄνω μέθοδον. Τοῦτο δέ, διότι κατὰ τὴν ἀποτέφρωσιν τῶν ὀστέων τοῦ σκέλους παράγεται μέγα ποσὸν ἀλάτων δυσδιαλύτων ἐν 10% HNO_3 καὶ τὰ λαμβανόμενα ἀποτελέσματα δὲν εἶναι ἀκριβῆ. Πρὸς προσδιορισμὸν τοιούτων ποσῶν μετὰ τὴν ἀποτέφρωσιν κατὰ Bodnár-Carell κατεβυθίσσαμεν τὸ Bi δι' ὕδροθειοῦ. Πρὸς τοῦτο εἶχομεν ὑπ' ὄψιν τὰς μεθόδους τῶν Paget-Langeron καὶ Devriendt⁷ καθὼς καὶ τὰς μεθόδους Vaurs⁸ καὶ Pouzergues⁹. Τὸ λαμβανόμενον Bi_2S_3 διαλύεται ἐν HNO_5 . Δι' ἀμμωνίας καθιζάνεται ὡς $\text{Bi}(\text{OH})_3$ καὶ μεταβάλλεται διὰ πυρώσεως εἰς Bi_2O_3 . Τοῦτο δύναται νὰ ζυγισθῇ ἢ καὶ νὰ προσδιορισθῇ χρωματομετρικῶς ὡς περιεγράψαμεν ἀνωτέρω. Ἐν λεπτομερείᾳ ἡ μέθοδος ἐκτελεῖται ὡς ἐξῆς:

Ἡ ἀποτέφρωσις τοῦ σκέλους γίνεται ὡς ἄνω κατὰ Bodnár-Carrel διὰ CaNO_3 καὶ HNO_3 ἐντὸς καψῶν γαλαξίου. Ἡ τέφρα διαλύεται εἰς ἀραιὸν HCl ἐν θερμῷ. Τὸ διάλυμα ἐξουδετε-

ροῦται δι' ἀμμωνίας τῆ προσθήκῃ δείκτου, πορτοκαλιοχρόου τοῦ μεθυλίου καὶ ὀξινίζεται ἐλαφρῶς διὰ HCl. Εἰς τὸ διάλυμα διαβιβάζεται ἐπὶ 1/2 ὥραν ἰσχυρὸν ρεῦμα H₂S. Τὸ ἴζημα ἀφίεται ἐπὶ μερικῆς ὥρας καὶ διηθεῖται. Τὸ Bi₂S₃ ἐκπλύνεται δι' ὑδροθειοῦχου ὕδατος καὶ εἶτα διὰ ζέοντος ὕδατος. Εἶτα διαλύεται ἐν θερμῷ εἰς 20% HNO₃. Εἰς τὸ διήθημα προστίθεται πρὸς ἀποχωρισμὸν τυχόν ὑπάρχοντος χαλκοῦ NH₃ καὶ μικρὰ περίσσεια διαλύματος (NH₄)₂CO₃. Τὸ ὅλον θερμαίνεται μέχρι βρασμοῦ καὶ διηθεῖται δι' ἠθμοῦ ἄνευ τέφρας. Τὸ σχηματισθὲν Bi(OH)₃ ἐκπλύνεται διὰ ζέοντος ὕδατος. Ὁ ἠθμὸς ξηραίνεται εἰς 100° καὶ ἀποτεφεροῦται. Εἰς τὸ σχηματισθὲν Bi₂O₃ προστίθενται ὀλίγα σταγόνες HNO₃, θερμαίνεται τὸ χωνευτήριον ἐπὶ ὕδατολούτρον μέχρι ξηροῦ πυροῦται καὶ ζυγίζεται. Ἡ πύρωσις καὶ ζύγισις ἐπαναλαμβάνεται μέχρι σταθεροῦ βάρους.

Πρὸς ἔλεγχον τῆς μεθόδου ἀναφέρομεν τὰ ἐξῆς πειράματα: 1) Εἰς 1 ὀπίσθιον σκέλος ἰνδικοῦ χοιριδίου (30 gr. περίπου) προσετέθησαν 33,1 mg. Bi. ὡς Bism. subsalicylicum. Εὐρέθησαν 32,6. 2) Εἰς δεύτερον πείραμα προσετέθησαν 33,05 mg. Bi ὡς Bism. subsalic. Εὐρέθησαν 33,1.

ΠΕΙΡΑΜΑΤΑ ΕΠΙ ΖΩΩΝ

Διὰ τὰ πειράματα ἐχρησιμοποιήθη σαλικυλικὸν βισμούθιον. Τὸ ἐναιώρημα τούτου δι' ἐνέσεις παρεσκευάσθη κατὰ τὴν Βρεττανικὴν Φαρμακοποιάν (Injectio Bismuthi Salicylatis). Εἰς τὸ ἔτοιμον ἐναιώρημα προσθέτομεν μικρὰ ὑάλινα σφαιρίδια πρὸς ἐπίτευξιν ὁμοιομόρφου διανομῆς, τοῦ ἀδιαλύτου σαλικυλικοῦ βισμούθιου. Ἐχρησιμοποιήσαμεν σκευάσματα διαφόρων οἴκων τὰ ὅποια ἔχουν διάφορον μέγεθος κοκκίων. (Πίναξ 1).

ΠΙΝΑΞ 1.

Σκεύασμα:			Περιεκτικότης εἰς Bi ₂ O ₃	Μέγεθος κοκκίων εἰς μ.
			(Οἱ ἀριθμοὶ προέρχονται ἐξ ἀναλύσεων)	
1. Σαλικυλικὸν Βισμούθιον	Merck	Ποιότης D.A.B. 6 Δεῖγμα Α'	64%	0,82—49,2
2. Σαλικυλικὸν Βισμούθιον	Merck	Ποιότης D.A.B. 6 Δεῖγμα Β'	64%	1,02—24,6
3. Σαλικυλικὸν Βισμούθιον	Schuchard		48%	0,82—147
4. Σαλικυλικὸν Βισμούθιον	Oderberg*		40%	0,82—126
5. Σαλικυλικὸν Βισμούθιον	Britisch Drug Houses	Ποιότης Βρεττ. Φαρμακοπ.	64%	4,1—102,5
6. Σαλικυλικὸν Βισμούθιον	Bayer M. Lucius	Ποιότης D.A.B. 6	64%	1,0—36,9

* Προέρχεται ἀπὸ τὴν Société anonyme des Usines chimiques d'Oderberg. Περιέχει μικρότερον ποσὸν Bi, ἐν συγκρίσει μὲ τὰ ἄλλα σκευάσματα. Δίδει θετικὴν τὴν ἀντίδρασιν ἐλευθέρου σαλικυλικοῦ ὀξέος.

Εἰς πρώτην σειρὰν πειραμάτων ἐξητάσαμεν ἐπὶ κυνῶν τὴν ἀπέκκρισιν τοῦ Bi εἰς τὰ οὔρα καὶ κόπρανα, ὡς καὶ τὴν ἀπόθεσιν τοῦ Bi εἰς τὰ διάφορα ὄργανα αὐτῶν. Ἐπὶ ἐνδομυϊκῆς ἐνέσεως 0,066 g. Bi εἰς τὴν γλουτιαίαν χώραν καὶ διαρκείας ζωῆς

20 ημερών δὲν ὑπάρχουν σημαντικαὶ διαφοραὶ ὅσον ἀφορᾷ εἰς τὴν ἀπέκρισιν τοῦ Βι μεταξὺ σκευασμάτων ἐκ μεγάλων ἢ μικρῶν κοκκίων. (ἀπεκριθὲν Βι εἰς οὖρα καὶ κόπρανα εἰς διάστημα 20 ἡμερῶν περίπου 4 mg.).

Ὅσον ἀφορᾷ εἰς τὴν ἀπόθεσιν τοῦ Βι εἰς τὰ διάφορα ὄργανα τοῦ κυνὸς ἐπὶ ἐνδομυϊκῆς ἐνέσεως 0,062 g. εἰς τὸν δεξιὸν μηρὸν καὶ διαρκείας ζωῆς 12 ἡμερῶν δὲν ὑπάρχουν διαφοραὶ. (Νεφροὶ 2,1-2,7 mg.—³Ἡπαρ 0,2-0,25 mg.—σπλῆν 0,17-0,23 mg). Εἰς δευτέραν σειρὰν πειραμάτων προσδιωρίσαμεν τὸ ἀπορροφώμενον Βι καὶ δι' ἐξετάσεως τῆς ἀποθέσεως αὐτοῦ εἰς τὰ ὄργανα τοῦ ἰνδικοῦ χοιριδίου (Πίναξ 2). Ἡ ἔνεσις γίνεται ἐνδομυϊκῶς εἰς τὸν ὀπίσθιον δεξιὸν μηρὸν. Διάρκεια ζωῆς ἀπὸ τῆς ἐνέσεως 11 ἡμέραι. Μέγεθος κοκκίων (ἴδε πίναξ 1).

ΠΙΝΑΞ 2.

Σ κ ε υ ἄ σ μ α	Ἐνεθὲν Βι εἰς mg* Ὀγκος 1 κ.έ.	Εὐρεθὲν ποσὸν Βι εἰς mg		
		Νεφροὶ	Τυφλὸν ἔντερον ἄνευ περιεχομέν.	³ Ἡπαρ ἄνευ χολ. κύστεως
Merck Δεῖγμα Α΄.	0,0295	0,19	0,24	0,03
Merck Δεῖγμα Β΄.	0,032	0,13	0,27	—
Usines chimiques d'Oderberg	0,032	0,17	0,21	0,023

* Οἱ ἀριθμοὶ οὗτοι δὲν ὑπελογίσθησαν ἀλλὰ ἠλέγχθησαν χημικῶς.

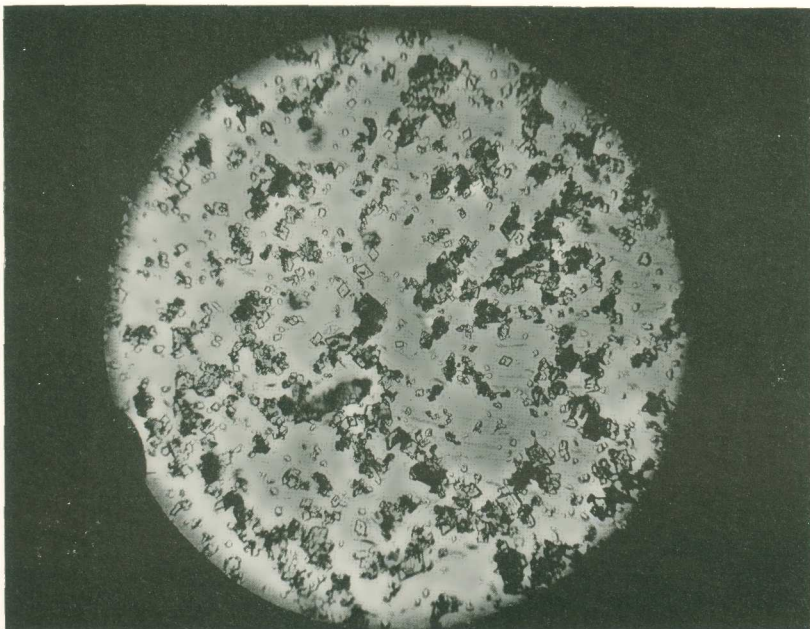
Ἐξ 80 τοιούτων πειραμάτων προκύπτει ὅτι αἱ παρατηρούμεναι διαφοραὶ, ὅσον ἀφορᾷ εἰς τὴν ἀπόθεσιν τοῦ Βι ἐπὶ σκευασμάτων μὲ διάφορον μέγεθος κοκκίων εἶναι μικραί.

Εἰς τρίτην σειρὰν πειραμάτων προέβημεν ὡς ἐξῆς: Εἰς τὸ ὀπίσθιον σκέλος ἰνδικοῦ χοιριδίου ἐγένετο ἐνδομυϊκὴ ἔνεσις, ἐνιαυρήματος διαφόρων σκευασμάτων σαλικυλικοῦ βισμούθιου.

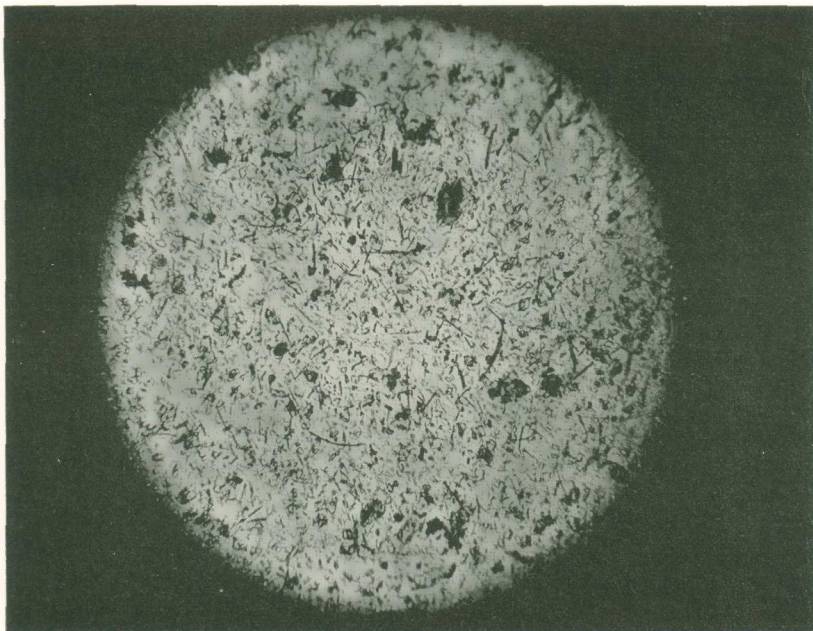
Μετὰ 11 ἡμέρας ἀπεκόψαμεν τὸ σκέλος καὶ μετὰ τὴν καῦσιν τῶν ὀργανικῶν οὐσιῶν ἐξήτάσαμεν τὸ εἰς τὸν τόπον τῆς ἐνέσεως ἀπομείναν Βι. Δι' ἀφαίρέσεως τοῦ οὕτω εὐρεθέντος Βι ἀπὸ τοῦ ἐνεθέντος εὐρίσκομεν τὴν ἀπορροφηθεῖσαν ποσότητα. (Πίναξ 3).

ΠΙΝΑΞ 3.

Σ κ ε υ ἄ σ μ α	Ἐνεθὲν Βι εἰς mg Ὀγκος 1 κ.έ.	Μέγεθος κοκκίων εἰς μ.	Ἀπορροφηθὲν Βι εἰς mg %	
1. Usines chimiques d'Oderberg	34,4	0,82-246	11,0	34,8
2. Schuchard	32,7	0,82-147	11,2	34,2
3. Britisch Drug Houses	33,8	4, 1-102,5	9,8	29,0
4. Merck Δεῖγμα Α΄.	29,5	0,82-49,2	6,8	23,3
5. Merck Δεῖγμα Β΄.	33,6	1,02-24,6	8,9	26,5
6. Bayer M. Lucius	35,1	1,00-36,9	9,45	26,9



Εἰκ. 1. — Διὰ φρυγοκεντρήσεως ἀποχωρισθέντα μεγάλα κοκκία τοῦ σκευάσματος σαλικυλικοῦ βισμούθιου τῶν Usines d'Oderberg. Μεγέθυνσις 1:250.
Durch Zentrifugieren abgetrennte grosse Teilchen des Präparates Wismuthsalicylat der Usines d'Oderberg. Vergrösserung 1:250.



Εἰκ. 2. — Διὰ φρυγοκεντρήσεως ἀποχωρισθέντα μικρὰ κοκκία τοῦ αὐτοῦ ὡς ἄνωθεν σκευάσματος. Μεγέθυνσις 1:250.
Durch Zentrifugieren abgetrennte kleine Teilchen desselben Präparats. Vergrösserung 1:250.

Ἐκ τοῦ πίνακος προκύπτει ὅτι ἡ ἀπορρόφησις εἶναι ὀλίγον τι μεγαλύτερα ἐπὶ μεγάλων κοκκίων.

Δύναται τις βεβαίως νὰ φέρῃ τὴν ἀντίρρησην ὅτι δὲν ἐπιτρέπεται νὰ συγκριθοῦν σκευάσματα διαφόρων προελεύσεων, διὰ τοῦτο τὸ ἄνω ἀναφερόμενον σκευάσμα τῶν Usines d'Oderberg κατειοργάσθη οὕτως, ὥστε ἐλήφθησαν κοκκία διαφόρου μεγέθους. Ἡ κατεργασία διὰ κοσκίνισεως μέσῳ λεπτοτάτων κοσκίνων δὲν ἀπέδωσε ἱκανοποιητικὰ ἀποτελέσματα. Τοῦναντίον διὰ βραχείας φυγοκεντρήσεως κατορθοῦται ὁ ἀποχωρισμὸς τῶν μικρῶν κοκκίων ἀπὸ τὰ μεγάλα (πρβλ. εἰκ. 1 καὶ 2). Πρὸς τοῦτο εἰς σωληνάριον φυγοκεντρήσεως 15 κ.έ. φέρομεν 10 κ.έ. ὕδατος. Ἐπὶ τῆς ἐπιφανείας τούτου ἀποτίθεται στιβὰς σαλικυλικοῦ βισμούθιου. Φυγοκεντροῦμεν ἐπὶ 20 δευτερόλεπτα περίπου. Εἰς τὸν βυθὸν τοῦ σωληναρίου ἀνευρίσκομεν σωματῖα μέχρι 225 μ. ἐνῶ εἰς τὴν ἐπιφάνειαν τοῦ ὕδατος παραμένουν κυρίως βελόναι μεγέθους μέχρι 61,5 μ. Ἐκ τῶν οὕτω ἀποχωρισθέντων κοκκίων παρεσκευάσαμεν ἐναιωρήματα. Τὰς ἐνεθείσας ποσότητας ἐμφαίνει ὁ κάτωθι πίναξ (Πίναξ 4). Πρόκειται καὶ ἐνταῦθα περὶ πειραμάτων ἐπὶ Ἰνδικῶν χοιριδίων εἰς ἃ ἡ ἀπορροφηθεῖσα ποσότης προκύπτει ἐκ τοῦ εἰς τὸν τόπον τῆς ἐνεσεως εὐρεθέντος Βί. Ὁ προσδιορισμὸς οὗτος ἐγένετο πάντοτε 11 ἡμέρας μετὰ τὴν ἔνεσιν.

ΠΙΝΑΞ 4.

Μέγεθος κοκκίων	Ἐνεθὲν Βί εἰς mg Ὅγκος 1 κ.έ.	Ἀπορροφηθὲν Βί εἰς mg %	
1. μέχρι 225 μ.	37,15	13,65	36,7
2. μέχρι 225 μ.	37,15	7,95	21,4
3. μέχρι 61 μ.	37,4	10,9	29,1
4. μέχρι 61 μ.	37,4	14,1	37,7

Ἐκ τοῦ πίνακος προκύπτει ὅτι αἱ διαφοραὶ εἶναι μικραὶ καὶ δὲν ἐπιτρέπουν νὰ συμπεράνῃ τις ὅτι ἐπὶ ἐνεσεως μικρῶν κοκκίων ἡ ἀπορρόφησις εἶναι μεγαλύτερα. Εἰς τὴν σειρὰν ταύτην τῶν πειραμάτων ἐξετελέσθησαν ἐν συνόλῳ 60 προσδιορισμοί. Σημειωτέον ὅτι ἡ ἀπορρόφησις κυμαίνεται ἀπὸ ζῶου εἰς ζῶον καθὼς τοῦτο ἔχει παρατηρηθῆ καὶ ἐπὶ ἀνθρώπων εἰς οὓς ἐγένετο ἔνεσις τοῦ αὐτοῦ σκευάσματος (πρβλ. Sollmann Manual of Pharmacology. Ἔκδ. 5^η σ. 973. 1937).

Εἰς 5^{ην} σειρὰν πειραμάτων τὰ κατόπιν φυγοκεντρήσεως ληφθέντα ἐναιωρήματα ἐδόθησαν ὑποδορεῖως εἰς λευκοὺς ποντικούς. Μετὰ 6 ἡμέρας ἐθανατώθησαν τὰ ζῶα. Τὰ πτώματα ἀπετεφρώθησαν καὶ εἰς τὴν τέφραν προσδιορίσθη τὸ Βί. Τὸ ἐνεθὲν Βί ἀνήρχετο εἰς 6 χιλ. περίπου ἐκ τῶν ὑποίων ἐλάχιστον ποσὸν εἶχεν ἀπεκκριθῆ καὶ δὴ ὀλιγώτερον τοῦ 1 χιλ. Οὐδεμία δὲ προέκυψε διαφορὰ μετὰξὺ τῶν 2 ἐναιωρημάτων διαφόρου μεγέθους κοκκίων.

Τέλος εἰς 6^{ην} σειράν πειραμάτων ἐδόθησαν εἰς τὸ αὐτὸ ἰνδικὸν χοιρίδιον εἰς μὲν τὸ δεξιὸν σκέλος τὸ ἐναιώρημα μὲ τὰ μεγάλα κοκκία καὶ εἰς τὸ ἀριστερὸν σκέλος τὸ ἐναιώρημα μὲ τὰ μικρὰ κοκκία. Οὕτω π.χ. ἐπὶ ἐνέσεως 16 χιλ. Bi εἰς ὄγκον 0,5 κ.έ. ἀπερροφήθησαν περίπου 4 χιλ. εἰς ἀμφοτέρας τὰς περιπτώσεις. Ἡ σειρά αὕτη περιλαμβάνει 40 τοιαῦτα πειράματα. Δὲν προκύπτει ἐπομένως καὶ ἐνταῦθα διαφορὰ ἐπὶ ἐνέσεως μὲ μικρὰ ἢ μεγάλα κοκκία.

Ἡ ἐργασία αὕτη ἐγένετο τῇ ὑποδείξει τοῦ κ. Γ. Ἰωακείμογλου.

ZUSAMMENFASSUNG

Nur durch chemische Methoden lässt sich die Grösse der Resorption der Wismutpräparate feststellen. Die Wismutbestimmung erfolgte nach der Methode von Bodnár-Carell.

Durch Kontrollanalysen hatten wir uns vorher überzeugt, dass mit dieser Methode kleinste Wismutmengen im Harn, Fäces und Organen genau bestimmt werden können. Bei der Bestimmung von grösseren Wismutmengen in Gegenwart von Knochen, konnten wir diese Methode nicht anwenden. Zu diesem Zweck lässt sich sehr gut die Veraschung nach Bodnár-Carell mit der Fällung des Bi als Bi_2S_3 kombinieren. Das gebildete Bi_2S_3 wird dann als Bi_2O_3 gewogen oder kolorimetrisch bestimmt. Kontrollanalysen hatten uns gezeigt, dass diese Methode genaue Resultate liefert. In einer ersten Versuchsreihe haben wir Wismutsalicylat verschiedener Herkunft und verschiedener Korngrösse Hunden intramuskulär injiziert und die Ausscheidung und Verteilung in den Organen verfolgt. Besondere Unterschiede in der Ausscheidung, wie auch in der Verteilung des Bi in den Organen des Hundes lassen sich nicht feststellen.

In einer zweiten Versuchsreihe haben wir die Verteilung des Bi in den Organen des Meerschweinchens bei Wismutpräparaten mit verschiedener Korngrösse bestimmt. Wir fanden auch hier keine bedeutenden Unterschiede.

In einer dritten Versuchsreihe haben wir das an der Injectionsstelle unresorbierte Bi bestimmt. Die resorbierte Menge ergibt sich durch Abziehen der injizierten von der in der Injectionsstelle gefundenen.

Da man den Einwand erheben kann, dass der Vergleich von Präparaten verschiedener Herkunft nicht zulässig ist, haben wir bei einem Präparat durch Zentrifugieren die kleinen Teilchen von den grösseren abgetrennt. Auch hier fanden sich keine nennenswerten Unterschiede. Um die Unterschiede von Tier zu Tier auszuschliessen haben wir bei demselben Tier in den rechten Oberschenkel das Präparat mit den grossen Teilchen und in den linken Oberschenkel das Präparat mit den kleinen Teilchen injiziert. Auch hier fanden wir keine nennenswerten Unterschiede.

Auch bei weissen Mäusen, denen wir kleine Wismutmengen desselben

Präparats, aber verschiedener Korngrösse injicierten, konnten wir nach dem Tode keine Unterschiede in den im Körper gefundenen Wismutmengen feststellen.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. A. W. FORST, Heffters Hndb. **3**, 4^{ov} μέρος, σ. 2410-2429.
 2. LOMHOLT, πρβλ. FORST, loc. cit., σ. 2416.
 3. F. LEESER, » » » » σ. 2416.
 4. J. BODNAR - A. KARELL, *Biochem. Ztschr.*, **199**, σ. 29, 1928.
 5. G. BARKAN - E. KINGISEPP - J. OLESK, *Deutsche Med. Wochenschr.*, 1925, **25**, σ. 997.
 6. Πρβλ. P. RONA, *Praktikum der physiolog. Chemie*, 2^{ov} μέρος, Berlin 1929, σ. 633.
 7. Πρβλ. A. W. FORST, loc. cit., σ. 2313.
 8. » » » » » » σ. 2311.
 9. » » » » » » σ. 2317.
-