

Neki problemi standardizacije digitalisa

Petričić, J.

Source / Izvornik: **Farmaceutski glasnik, 1955, 11, 133 - 142**

Journal article, Published version

Rad u časopisu, Objavljena verzija rada (izdavačev PDF)

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:163:171145>

Rights / Prava: [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-17**



Repository / Repozitorij:

[Repository of Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb](#)



FARMACEUTSKI GLASNIK

Glasilo Farmaceutskog društva Hrvatske

GOD. XI.

ZAGREB, APRIL 1955.

BR. 4

Sadržaj: NAUČNO-PRAKTIČNI DIO: J. Petričić: Neki problemi standardizacije digitalisa. — Šfr.: Calcii acetylsalicylas. — Referati — Stručna književnost. — STRUČNI ŽIVOT: dr. D. Marković: O položaju u struci. — mr. P. T.: Skupština Udruženja apoteka NRH. — mr. D. M.: Novi zakon o ljekarničkoj službi u NR Sloveniji. — FARMACEUTSKO DRUŠTVO HRVATSKE: Izvještaj sa X. redovite godišnje glavne skupštine FDH. — Nove uprave društvenih podružnica. — SLUŽBENE VIJESTI: a) Savezno izvršno vijeće FNRJ: Rješenje o cijenama lijekova. — b) Narodna Republika Hrvatska: Tečaj za laboratorijske pretrage. — Osobne vijesti. — Obavijesti. — Pregled štampe. — Pabirci. — Različite vijesti. — POVIJEST FARMACIJE.

NAUČNO-PRAKTIČNI DIO

J. Petričić:

Neki problemi standardizacije digitalisa

(Natječajni rad nagrađen I. nagradom na X. glavnoj skupštini FDH 26. i 27. III. 1955.)

U posljednjem radu, prilikom obrade infuza digitalisa (1), iznijeli smo neke nesigurne točke standardizacije digitalisa. Svrha je ovoga rada, da temeljitije obradi neka pitanja vezana za ovaj problem, da pridonese pravilnijem gledanju na točnost biološkog i kemijskog određivanja vrijednosti ove droge i da preporuča one metode, koje imaju najmanje griješaka. Ovo je potrebno već i zbog toga, što nova Farmakopeja FNRJ ne donosi uopće nikakvih propisa za biološka određivanja, pa, razumije se, ni za digitalis. S druge strane Internacionalna farmakopeja, a nešto kasnije i Britanska farmakopeja 1953. donijele su propise biološkog određivanja digitalisa na četiri vrste pokusnih životinja (žaba, zamorče, mačka i golub), svakako s pretpostavkom, da su i rezultati svake od ovih četiriju vrsta životinja prihvatljivi.

Od g. 1898., kad su Houghton i Jacket (2) predložili prvu, za ondašnje prilike prihvatljivu, metodu biološke standardizacije digitalisa, na ovom je području objavljena zamašna literatura i to uvijek sa svrhom, da bi se smanjile griješke predlaganih postupaka. Bolje poznavanje kemizma droge dovelo je do saznanja, da je problem zamršeniji, nego što se nekad mislilo i stoga nijedan od predlaganih postupaka nije ni imao pretenzija, da postigne apsolutnu točnost s obzirom na stvarnu količinu djelotvornih supstancija u ovoj drogi. Što se više na ovom području radilo, pitanje određivanja vrijednosti digitalisa postajalo je zamršenije, pa je danas problem aktualan isto tako kao i g. 1898. Wasicky (3) je ispravno opazio, da stalno objavljivanje radova s ovog područja dokazuje, da ovaj problem nije riješen ni do danas na način, koji bi zadovoljavao.

Iako je zasluga Houghtona i Jacketa, da su prvi postavili ozbiljne temelje za određivanje vrijednosti digitalisa bazirane na eksperimentu sa životinjom ipak ispravno iskorištavanje ovih rezultata omogućeno je tek primjenom standarda, a još više usvajanjem statističke kontrole izvršenih pokusa. Međutim, varijabilna smjesa aktivnih principa, koje sadržava digitalis, razlogom je, da je i svako biološko određivanje nedovoljno točno. Najveći dio radova s ovog područja ide za tim, da metode, koje već postoje, usavrši, a griješke da svede na minimum, s druge pak strane, da omogući podudaranje rezultata bioloških titracija i efekta na čovjeku.

Kolikogod su sami postupci bioloških titracija pristupačni za rutinsku upotrebu, ne može se olako prijeći preko onih griješaka, koje nastaju različitim načinom apliciranja droge u biološkom postupku i u terapiji. Na mački, zamorčetu i golubu određivanje toksiciteta vrši se putem intravenoznog apliciranja, čovjek pak uzima digitalis per os (rjeđe parenteralno i to tada, kad se radi o čistim glikozidima). Iako ovdje radimo s toplokrvnim životinjama, ipak se podudaranje rezultata na životinji i čovjeku ne može potpuno postići ponajviše zbog velikog, a nestalnog gubitka djelotvornih tvari u probavnom traktu. (Nejednolično reagiranje pojedinih životinja prilikom peroralnog apliciranja razlogom je, da su i miševi u našim pokusima ugibali od iste doze u vrlo različitim vremenskim razmacima.) Od žaba, kao hladnokrvnih životinja, ne može se očekivati, da reagiraju na isti način kao čovjek. S druge strane mislimo, da je iluzorno tvrditi, kako je jedini način titracije digitalisa na čovjeku ispravan, kako to smatraju Gold i suradnici (4), jer metoda traje suviše dugo (tri mjeseca), a usto ispitivanje nepoznate droge na čovjeku ne čini nam se najprikladnije.

Imamo li u vidu, da se načelna griješka intravenozne aplikacije digitalisa ne može dosadašnjim metodama isključiti, to se s tim načinom apliciranja pri spomenutim životinjama moramo pomiriti.

Često susretanje s titracijom ove droge navelo nas je, da u vezi s ovim problemom pokušamo riješiti, odnosno razjasniti nekoliko međusobno povezanih pitanja:

1. Koliko se može imati povjerenja u sadašnje biološke metode pri upoređivanju sa standardom?
2. Kolike razlike postoje u ispitivanju naših uzoraka pomoću različitih metoda?
3. Kako djeluju droge, kojih su glikozidi namjerno podvrgnuti razgradnji?
4. Ima li uopće svrhe kemijsko određivanje djelotvornih tvari u ovoj drogi?

EKSPERIMENTALNI DIO

U ispitivanju primijenili smo šest uzoraka droge, od kojih je pet bilo komercijalnog podrijetla (I—V), a jedan smo sami pripravili g. 1954. sušenjem na 55°C i propisno spremili (VI).

Tinkture, koje su ispitivane, pripremljene su uvijek svježe, te se tako izbjeglo sumnji, da je u samoj tinkturi došlo do izvjesnih promjena.

Da bismo utvrdili, na kojoj se pokusnoj životinji najbolje odražava razgradnja glikozida pod utjecajem vode, namočili smo drogu s dvostrukom količinom vode, isparili vodu na sobnoj temperaturi, drogu dosušili na 55°C i pripravili tinkturu.

Metoda

Biološka smo ispitivanja vršili na žabama, zamorčadi i golubovima prema propisu, koji su predložili Miles i Perry (5) pri izradi trećeg internacionalnog standarda digitalisa. U radu smo se služili jugoslavenskom standardnom drogom. Rezultate smo statistički obradili prema Britanskoj farmakopeji 1953.

Tablica 1.

Reagiranje zamorčadi na brzinu infuzije digitoksina

Response of guinea-pig to the different rates of infusion of digitoxin

Brzina infuzije Rate of infusion	Broj zamorčadi Number of guinea-pig	Vrijednost Value		Brza infuzija: spora infuzija Ratio of fast infusion versus slow infusion
		Granice griješke Limits of error	L. D. mg/kg	
1 ml/kg u minuti per minute	10	88,4—111,6	1,46	1 : 0,95
0,25 ml/kg u minuti per minute	9	83,9—116,1	1,39	

Budući da ne postoji jedinstveno mišljenje s obzirom na brzinu infuzije u zamorčadi, to smo radi kontrole čisti digitoksin (Hoffmann—la Roche 410201) infundirali s dvije različite brzine, da utvrdimo utječe li brzina na rezultat. Kao što se vidi iz tablice 1., ne postoje veće razlike u rezultatima između brzine od 1 ml/kg životinje u minuti i 0,25 ml/kg životinje u minuti. Međutim, iako smo u tom pogledu dobili slične rezultate, naša smo određivanja vršili ipak prema postupku Milesa i Perrya (5) (0,65 ml/kg životinje u minuti), koji se za danas smatra konvencionalnim.

Pri golubovima primijenili smo drukčiji način fiksiranja za podlogu, nego što su to predložili Fisher i Sudol (6). Na pravokutnoj ploči krila su učvršćena s dvije uzduž i koso postavljene gumene cijevi, a noge s repom pomoću jedne poprečne gumene cijevi. Držimo, da je golubu, nasuprot mišljenju nekih autora, uvijek potrebno davati heparin (1 mg/kg životinje), jer se drukčije grušta krv u igli, kroz koju se vrši infuzija u alarnu venu.

Kemijska određivanja vršili smo tako, da smo na ekstrahiranim glikozidima razvijali boju pomoću Baljetove reakcije (7) i intenzitet boje mjerili na spektrofotometru. Glikozide smo ekstrahirali prema postupku Knudson-Dresbacha (8).

Tablica 2.
Biološke vrijednosti upoređene s jug. standardom (= 1) i kemijske vrijednosti u i. j.
Biological values compared with Yugoslav standard (= 1) and chemical values in I. U.

Uzorak Sample	Zaba — Frog			Zamorče — Guinea-pig			Golub — Pigeon			Kemijsko određivanje u i. j. Chemical estimation in I. U.
	Broj Num- ber	Granice griješke Limits of error	Odnos aktivnosti Potency ratio	Broj Num- ber	Granice griješke Limits of error	Odnos aktivnosti Potency ratio	Broj Num- ber	Granice griješke Limits of error	Odnos aktivnosti Potency ratio	
I	80	88,25—115,7	0,85	17	92,5—111,1	0,91	11	90,5—111,3	0,73	14,0
II	80	75,95—132,0	0,495	16	91,0—110,0	0,84	11	92,8—108,8	0,67	14,5
III	80	79,40—125,9	0,55	17	91,0—110,0	0,80	11	91,1—110,3	0,90	16,4
IV	80	89,06—115,3	0,55	16	85,5—117,9	0,80	11	87,5—115,0	0,78	18,0
V	80	81,6—120,7	0,72	15	87,4—114,0	0,95	11	92,8—108,8	0,74	12,8
VI	80	87,1—134,3	1,08	15	90,0—112,5	1,18	11	91,8—109,1	1,19	12,4

Rezultati i diskusija

Šest uzoraka droge ispitano je biološkim postupcima na žabi, zamorčetu i golubu i rezultati su izraženi:

a) s obzirom na kombiniranu vrijednost jugoslavenskog standarda — žaba, zamorče, golub i mačka — (tablica 2.) i

b) s obzirom na pojedine rezultate svake od pokusnih životinja izrazivši vrijednosti u i. j. (tablica 3.).

Ispitivanja su dopunjena spektrofotometrijskim mjerenjem, a rezultati izraženi u i. j. (tablice 2. i 3.).

Svi se rezultati među sobom razlikuju, ali su razlike ponekad neznatne, a ponekad i visoke. Veće razlike postoje pri nekim uzorcima između rezultata spektrofotometrijskog mjerenja i biološkog postupka na žabi.

Tablica 3.
Vrijednost uzoraka u i. j.
Values of samples in I. U.

Uzorak Sample	Zaba Frog	Zamorče Guinea- pig	Golub Pigeon	Kemijski Chemical	Odnos srednje biološke i kemijske vrijednosti. Biološka vrijednost = 1 Ratio of the middle bio- logical value versus chemical value. Biological value = 1
	i. j. I. U.				
I	14,2	11,3	9,9	14,0	1 : 1,17
II	8,3	10,5	9,05	14,6	1 : 1,57
III	9,2	10,0	12,2	16,4	1 : 1,57
IV	9,2	10,0	10,6	18,0	1 : 1,82
V	11,7	11,8	10,0	12,8	1 : 1,14
VI	18,3	14,7	16,0	12,4	1 : 0,77

Tablica 4. prikazuje vrijednost droga, kojih su glikozidi namjerno podvrgnuti razgradnji. Najviše su razlike u odnosu na standard dobivene u ispitivanju sa žabama, zatim s golubovima, a najmanje sa zamorčadi. Pri spektrofotometrijskom postupku nije uopće bilo praktičnih razlika.

Promatrajući rezultate zapaža se, da upoređivanje s jugoslavenskim standardom, i to s njegovom kombiniranom vrijednošću, daje pri većini uzoraka izrazito niske rezultate u postupku sa žabom, a više rezultate u postupku s druge dvije vrste pokusnih životinja. Izrazimo li međutim rezultate s obzirom na vrijednost za svaku vrstu pokusne životinje u i. j., rezultati sa žabom

Tablica 4.
Vrijednost uzoraka nakon djelovanja vode
Values of samples after water action

Uzorak Sample	Zaba — Frog			Zamorče — Guinea-pig			Golub — Pigeon			Kemijsko određivanje u. j. Chemical estimation in I. U.		
	Vrijednosti uporedene s jug. standardom (= 1) Values compared with Yugoslav standard (= 1)											
	Prije Before	Poslije After		Poslije After		Poslije After		Poslije After			Prije Before	
	Broj Number	Granice griješke Limits of error	Odnos aktivnosti Potency ratio	Broj Number	Granice griješke Limits of error	Odnos aktivnosti Potency ratio	Broj Number	Granice griješke Limits of error	Odnos aktivnosti Potency ratio	Prije Before		
Jugoslav. standard	1,0	80	84,9-125,6	0,439	1,0	90,0-111,0	0,85	1,0	91,9-109,1	0,55	13,1	12,9
VI	1,08	80	85,61-132	0,406	1,18	89,6-111,1	0,80	1,19	91,5-109,0	0,605	12,4	12,3

postaju viši, a mijenjaju se i vrijednosti s golubom i zamorčetom. Postavlja se pitanje, da li su Miles i Perry (5) najprikladnije postupali, kad su izrađivali treći internacionalni standard i kad su na temelju kombinirane vrijednosti drugog internacionalnog standarda (žaba i mačka) izrazili kombiniranu vrijednost trećeg internacionalnog standarda (žaba, mačka, golub i zamorče). Njihov bi rezultat bio svakako drukčiji, da su uzeli u obzir, da je drugi internacionalni standard 1,4 puta toksičniji na žabi od prvog internacionalnog standarda, a da je na mački toksičniji svega 1,16 puta (9). Jasno je pak, da ćemo s ta dva načina izražavanja vrijednosti naših uzoraka, ili s obzirom na kombinirani rezultat jugoslavenskog standarda, ili s obzirom na rezultat određene pokusne životinje, doći u položaj, da će ispitivani uzorak biti jednom prihvatljiv, a drugi put neprihvatljiv za terapiju.

Pri izrađivanju domaćeg standarda (10) uzet je u obzir kombinirani rezultat trećeg internacionalnog standarda. Pritom su se zamorčad, golubovi i mačke slično vladali, a žaba se od njih izrazito razlikovala. Sličnost u rezultatima na prve tri vrste životinja može se tražiti s jedne strane u sličnom načinu apliciranja, a s druge strane, što se u sva tri slučaja radi o toplokrvnim životinjama. Da način apliciranja osjetljivo utječe na rezultat, to su nedavno i na golubu potvrdili Wasicky i Martins (11), dokazavši doduše da u tome nema neke pravilnosti. Prema tome se može očekivati, da će žaba već i zbog drukčijeg načina apliciranja drukčije reagirati. To ne znači, da upravo taj postupak treba odbaciti, kako to neki drže (12).

Ovaj problem ne bi bio toliko zamršen, kad bi ispitivana droga i standard imali sličan sastav. Onda bi bilo najispravnije rezultate izražavati s obzirom na vrijednost standarda s određenom pokusnom životinjom, a ne s kombiniranom vrijednošću. Međutim uskladiti, da sve kulture digitalisa daju drogu istog sastava, ne će biti jednostavno, a onda će se teško zadovoljiti jedan od osnovnih zahtjeva biološkog određivanja: istovetnost učinka standarda i nepoznatog uzorka. Pokazalo se, da drugi i treći internacionalni standard i jugoslavenski standard nemaju istu vrijednost na svim pokusnim životinjama, a to je svakako posljedica njihovog različitog sastava. Tako ćemo se i pored opreza često naći u položaju, da drogu Digitalis purpurea baždarimo drogom kvalitetno drugog sastava. A u tom slučaju ni upoređivanje s čistom supstancijom ne bi bilo gore.

Tome treba dodati još jedan velik nedostatak biološkog određivanja: neslaganje rezultata na istoj životinji u različitim laboratorijima. Pri izradi trećeg internacionalnog standarda rezultati na mački, koja se smatra pogodnom životinjom za ova ispitivanja, razlikovali su se u dva laboratorija za oko 30% (5). Stoga je i opravdano, da se standardi, pa i nacionalni, izrađuju u više laboratorija, a da se postigne što manje odstupanje od ispitivanog uzorka, uvijek ih treba formirati od više različitih uzoraka.

Ovakvo šarenilo u rezultatima dobivenima na različitim životinjama pokazuje, da se ne mogu svi rezultati s podjednakom sigurnošću prihvatiti u pogledu ocjene vrijednosti droge.

Najviše biološke rezultate pri svim načinima ispitivanja pokazuje uzorak VI., koji predstavlja besprikorno pripremljenu drogu. Ti su rezultati ujedno i svi prihvatljivi. Relativno nizak kemijski rezultat u odnosu na neke druge uzorke, na pr. IV, a visoke biološke vrijednosti u odnosu na standard, dokazom su, da je u drogi malo razgrađenih glikozida. Visoka vrijednost kemijskog određivanja uzorka IV, a malena vrijednost postignuta na žabi, pa i na drugim

dvjema vrstama životinja, mogli bi upućivati na to, da droga, ili nije pripremljena, ili nije čuvana na ispravan način. Da se u drogi radi o nerazgrađenim glikozidima, biološki bi rezultat bez sumnje morao biti mnogo viši s obzirom na tako visoku vrijednost kemijskog određivanja.

Lošim pripremanjem, odnosno lošim čuvanjem droge, glikozidi se postepeno razgrađuju, najprije primarni do sekundarnih, a potom sekundarni do genina. Pri drogi, koja bi mogla imati visok postotak glikozida s obzirom na visok kemijski rezultat, moglo bi se pretpostaviti, da su glikozidi potpuno razgrađeni, jer su biološki rezultati relativno niski u odnosu na kemijske. Takvu sliku pokazuje uzorak IV: vrlo visok rezultat spektrofotometrijskog mjerenja, a u pokusu na zamorčetu vrijednost upravo prihvatljiva za terapiju. No ovu su vrijednost mogli dati i sami genini, koji u kemijskom određivanju ulaze u reakciju kao i glikozidi. Vrijednost dobivena na žabi mnogo je niža od one dobivene na zamorčetu i ona bi mogla biti u skladu s ovakvim sadržajem razgrađenih glikozida u drogi. Prema tome droga s vrlo visokim kemijskim rezultatom, a upravo prihvatljivom vrijednošću dobivenom na zamorčetu ne bi se mogla primijeniti u terapiji, jer je vjerojatno da ta droga uglavnom sadržava samo genine.

Baljetovom reakcijom na alkoholni ekstrakt tkiva, koje okružuje grudnu limfnu kesicu u žabe, a koje je izolirano nakon uginuća žabe, nismo mogli dobiti obojenje, koje bi upućivalo, da je ostala nerezorbirana izvjesna količina genina u droga s visokim kolorimetrijskim, a niskim biološkim rezultatom. Tako nismo mogli potvrditi našu pretpostavku, da se genini radi netopljivosti zadržavaju u grudnoj limfnoj kesici i da stoga ne dolaze do učinka.

Ispravna droga, uzorak VI, koja je podvrgnuta djelovanju vode, da bi došlo do razgradnje glikozida, pokazuje najviši pad vrijednosti pri ispitivanju sa žabama, a zatim s golubovima. Prema tome na žabi se najjače odražava razgradnja glikozida u drogi. To se pokazalo i na jugoslavenskoj standardnoj drogi, koja je svakako priređena i čuvana besprikorno. Iz tih razloga smatramo, da žablju metodu i pored visokih granica griješke ne treba odbaciti.

Pri drogi s namjerno razgrađenim glikozidima pokazalo se, da se i na golubu razgradnja evidentno odražava, pa mu zbog toga, a naročito zbog lakoće rada s ovom životinjom i uskih granica griješke, treba dati posebnu prednost.

Ispitivanje na zamorcu bilo bi korisno dopuniti spektrofotometrijskim ili običnim kolorimetrijskim mjerenjima. Bar približna sličnost rezultata jednog i drugog ispitivanja sa standardom, za koji držimo, da je besprikorno pripremljen i čuvan, dalo bi dokaza, da se radi o ispravnoj drogi. Ovakva bi ispitivanja bila uvijek potrebna, kad se radi o drogi nepoznatog podrijetla ili nesigurnog načina pripremanja odnosno čuvanja.

Bilo da su u pravu Fish i Todd (13), koji smatraju da se gubici u djelotvornosti starih tinktura imaju pripisati prelasku primarnih u sekundarne glikozide, jer autori nisu mogli dokazati u takvim tinkturama slobodnu digitokozu, bilo da gubitak djelotvornosti nastaje prelaskom glikozida u genine, što je vjerojatnije, a što je Brindle sa suradnicima (14) u svojim uzorcima tinktura dokazao, čitav problem digitalisa, zapravo njegove standardizacije, postaje još zamršeniji. Mi ćemo se pred tim problemom nalaziti sve dotle, dok se potpuno ne riješe velika razmimoilaženja, koja često postoje između biološkog i kemijskog određivanja.

ZAKLJUČAK

Ispitujući šest uzoraka droge *Folium Digitalis purpureae* na trima vrstama pokusnih životinja i kemijskim putem, mogli smo ponekad utvrditi tako različite rezultate, da smo u nedoumici o stvarnoj vrijednosti dotičnog uzorka. Usvajajući uska odstupanja od standarda morat ćemo ponekad neku drogu odbaciti, vršimo li ispitivanje s jednom vrstom pokusne životinje, odnosno prihvatiti je kao ispravnu s drugom vrstom pokusne životinje. Veće griješke, na koje nailazimo pri biološkom određivanju ove droge i pored svega opreza, koji zahtijevaju biološka određivanja, ne će se moći izbjeći, pa smatramo da je potrebno ispitivanja vršiti sa životinjama, na kojima se dovoljno odražava razgrađenost glikozida (žaba i golub), dopuštajući odstupanja od tražene vrijednosti za $\pm 15\%$.

Ispitivanja sa zamorčadi bilo bi potrebno dopuniti kemijskim određivanjem, pa pri visokoj kemijskoj vrijednosti, dok je biološka vrijednost upravo prihvatljiva, drogu odbaciti, jer je najvjerojatnije, da su učinak proizveli samo genini. Velike razlike u rezultatima kemijskog i biološkog određivanja dovode u sumnju kvalitet ispitivanog uzorka droge.

Tražiti međutim podudaranje bioloških i kemijskih metoda kakve danas postoje, mislimo, da nema smisla; o tome bi se moglo jedino govoriti kad bi u drogi bila samo jedna aktivna supstancija, pa bi se njezin manjak ili višak jasno odražavao u oba postupka. Ovo je to opravdanije, što ni između bioloških metoda nema podudaranja, koje bi zadovoljilo.

Čitav problem standardizacije digitalisa teško će se uspješno rješavati, ako se kulturom ne dobije droga sa što stalnijim i povoljnijim sastavom glikozida, pa ako se priprema i čuvanje droge vrše ne samo sa znanjem, nego i s mnogo savjesti.

On some Problems of Standardization of Digitalis (Foxglove)

By J. Petričić

Summary

This paper brings the results of the experimental work which has been carried out on samples of the drug *Digitalis Leaf (Digitalis purpurea)*. In order to estimate the potency of different samples of the drug, six samples have been used in three species of experimental animals (frog, guinea-pig and pigeon). In our experiments we also used chemical methods of estimation. The results obtained by chemical and biological methods were so discrepant, that we were in uncertainty about the real value of the sample in question. On adopting narrow deviation from the standard and using only one species of experimental animals, a drug sometimes should be rejected or accepted respectively, depending upon the species of animal (tables 2 and 3). Gross errors which may occur in the biological assay of the animal are unavoidable and therefore we consider that in assays animals should be used in which the degradation of glycosides is more pronounced (frog and pigeon), allowing the deviation of ± 15 per cent from the requested value.

It is found that the biological assay, using guinea-pig, should be completed by chemical methods. If a drug exhibits a high chemical and a low biological potency, it should be rejected, since it is most probable that its activity is caused by genins only. Great differences in results between chemical and biological estimation indicate therefore that the quality of the sample should be called in question.

Conformity in biological and present chemical methods of estimation cannot be requested, except the supposition that the drug contains but one active substance

and its deficiency or surplus is equally estimable by both chemical and biological assay. This consideration is justifiable so much more, as even between the results obtained by biological methods a satisfactory conformity is not found.

The problem of the standardisation of Digitalis will be difficult successfully to solve as long as by cultivation a drug with an approximately fixed content on glycosides can be obtained, and its preparation and storage is done not only with knowledge but with much conscience also.

Literatura — References

- (1) Petričić, J., Acta Pharm. Jug. 4, 73 (1954).
- (2) Houghton, Journ. Amer. Med. Ass., 1898. Jacket, Korr. Blatt f. Schweizer Ärzte, 1898; l. c., Wasicky, R., Sci. Pharm. 15, 29 (1947).
- (3) Wasicky, R., Sci. Pharm. 15, 29 (1947).
- (4) Gold, H., Mc Cattell, Otto H. L., Kwitt, N. T. a Kramer, M. D., J. Pharmacol. Exp. Ther. 75, 196 (1942); l. c. Somers, G. F., J. Pharm. Pharmacol. 4, 793 (1952).
- (5) Miles, A. A., Perry, W. L. M., Bull. World Hlth. Org. 2, 655 (1950).
- (6) Fisher, H. H., a Sudol, A. C., J. Amer. Pharm. Ass. Vol. XXXIX 422 (1950).
- (7) Baljet, Schw. Apoth. Zeitung 56, 84 (1918).
- (8) Knudson, A., Dresbach, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 19, 268, 20, 205, (1922); l. c. Orlo Soap, F. S., J. Amer. Pharm. Ass. 37, 268 (1948).
- (9) Burn, J. H., Finney, D. J., a Goodwin, I. G. Biological Standardization, Cumberlege, London 1950, 295.
- (10) Supek, Z., Farm. Glas. 9, 250 (1953).
- (11) Wasicky, R., u. Martins, Judith, Anais Fac. Farm. Odont. Univ. Sao Paulo, 7, 331 (1948/49); l. c. Wasicky, R. Arzneimittel-Forschung 4, 562 (1954).
- (12) l. c. Somers, G. F., J. Pharm. Pharmacol. 4, 793 (1952).
- (13) Fish, F., a Todd, P. J., J. Pharm. Pharmacol. 6, 894 (1954).
- (14) Brindle, H., Rigby, G., a Sharma, N. S., J. Pharm. Pharmacol. 6, 887 (1954).

Calcii acetylsalicylas

(Kalmopyrin, Aspirin solubile)

Na nedavnom sastanku sekcije Farmaceutskog društva Hrvatske za praktičnu farmaciju raspravljano je i o pitanju kalcijeva acetilsalicilata, ne bi li ga trebalo eliminirati iz popisa lijekova s obzirom na to, što se nakon relativno kratkog vremena kviri odnosno raspada na kalcijev salicilat i slobodnu octenu kiselinu:



Time on gubi upravo ona svojstva, zbog kojih se upotreba ispravnog preparata preporučuje, t. j. neutralna reakcija, pa stoga i bolja podnošljivost i laka topljivost u vodi.

Kalcijev salicilat nastao pri raspadanju topi se naime samo u vrućoj vodi, izlučuje se gotovo kvantitativno, kad se otopina ohladi, a nema naravno ni djelovanja acetilsalicilne soli. Da bi se izbjegle sve te nepoželjne pojave, zbog kojih je i Aspirin solubile već nakon kratkog vremena povučen iz prometa, i da bi se sačuvala dobra svojstva preparata, nameće se potreba pripreme Calcii acetylsalicylas u samoj ljekari »ex tempore« ili ako želimo imati zalihu gotovog preparata, onda samo u količinama, koje se mogu u najkraćem roku potrošiti.