Ueber die Salze der Azetylsalizylsäure mit besonderer Berücksichtigung des Hydro-pyrin-Grifa oder L.

Von Prof. Dr. Sigmund Fränkel in Wien.

Seit der Einführung der Salizylsäure in die Therapie sind zahlreiche Versuche gemacht worden, einige Nebenwirkungen dieser Substanz sowie ihres Natriumsalzes durch chemische Synthesen zu verhindern. Von den älteren Versuchen sei die geistreiche Idee M. v. Nenckis erwähnt, statt der Salizylsäure und des Phenols das Salol, den Salizylsäurephenylester, zu benützen, welcher den Magen unverändert passiert und so die schädlichen Wirkungen der freien Salizylsäure auf die Magenschleimhaut nicht zur Geltung kommen läßt, da sich dieser Ester, nachdem er unverändert den Magen passiert hat, erst im Dünndarm unter der Einwirkung des esterspaltenden Pankreasenzym und der Darmbakterien in seine beiden Komponenten, die Salizylsäure und das Phenol, zerlegt. Viel größere Verbreitung aber hat ein Präparat gefunden, das, wenn auch schon lange Zeit bekannt, doch erst auf Empfehlung von Dreser von den Elberfelder Farbwerken unter dem Namen „Aspirin“ in die Therapie eingeführt wurde. Dieses Aspirin ist bekanntlich Azetylsalizylsäure, der Ester der Essigsäure und der Salizylsäure. Die Azetylsalizylsäure nun sollte vorerst nur als ein angenehmer schmeckendes Ersatzmittel der Salizylsäure in die Therapie eingeführt werden und wurde in erster Linie nach dieser Richtung hin empfohlen, aber es hat sich bald herausgestellt, daß diese Verbindung nicht nur die Wirkungen der Salizylsäure besitzt, welche sich aus der Azetylsalizylsäure im Organismus abspaltet, sondern daß ihr auch Eigenwirkungen zukommen, die sie vor der Salizylsäure auszeichnen, und gerade diesen ist es wohl zuzuschreiben, daß die Azetylsalizylsäure eine so ungemeine Verbreitung in kurzer Zeit erfahren hat. Schon Dreser³⁾ hat gefunden, daß Aspirinnatrium die Arbeitsleistung des Herzens erhöht, während Natriumsalizylat sie herabsetzt. Aber diese Wirkung allein war es nicht, welche die Verbreitung der Substanz in der Therapie so ungemein förderte, sondern vielmehr die leicht narkotische Nebenwirkung dieser Verbindung, und es sind gerade in jüngster Zeit Untersuchungen erschienen, aus denen hervorgeht, daß gerade diese narkotischen Wirkungen sehr schätzenswert sind und Azetylsalizylsäure sich nach dieser Richtung hin nach allen klinischen Erfahrungen nicht wie Salizylsäure verhält. Bei Typhus z. B. äußert die Azetylsalizylsäure antipyretische Wirkungen, wie sie in gleicher Weise der Salizylsäure, dem Diaspirin und Diplosal bei gleich geringer Dosis noch nicht zukommen. Beim Wärmestich entwickelt Azetylsalizylsäure in geringer Dosis eine stark antipyretische Wirkung, während Salizylsäure keine oder eine weit geringere hat. Die Azetylsalizylsäure ist ein Fiebernarkotikum, ihre Spaltung im Darne verläuft

³⁾ Pfügers Archiv 1899, Bd. 76, S. 306.

anscheinend sehr langsam, sodaß ein sehr großer Teil der Azetylsalizylsäure als solche resorbiert wird und nicht in Form von Salizylsäure und Essigsäure. Innerhalb des Organismus aber wird die Azetylgruppe dann abgespalten, denn im Harn kann man nur das Auftreten von Salizylsäure und ihrer Paarungs- und Verwandelungsprodukte beobachten.¹⁾

Die Azetylsalizylsäure hat aber, wie die Salizylsäure selbst, den für manche Zwecke in Frage kommenden Nachteil der schweren Löslichkeit in Wasser. Während aber die Salizylsäure leicht in das leicht lösliche und sehr beständige Natriumsalz überzuführen ist, welchen nur der eigentümlich süßliche Nachgeschmack entgegengehalten werden kann, ist die Darstellung leicht löslicher Salze der Azetylsalizylsäure mit Schwierigkeiten verbunden, da bei der gewöhnlichen Art der Operationen sich nicht nur das Salz der Azetylsalizylsäure bildet, sondern auch eine Verseifung der esterförmig gebundenen Essigsäure eintritt, sodaß essigsaures und salizylsaures Salz neben dem azetylsalizylsauren Salz mit entstehen.

Es mußten daher besondere Verfahren gefunden werden, um Salze der Azetylsalizylsäure darzustellen. Das Natriumsalz nun, welches ursprünglich dargestellt wurde, indem man eine Lösung oder Suspension der Azetylsalizylsäure in Methylalkohol oder etwas Wasser enthaltendem Azeton mit festem Natriumkarbonat verührte und das gebildete Natriumsalz aus der filtrierten Lösung durch Äther ausfällte, hat den großen Nachteil gezeigt, daß es wohl gut und rein darstellbar war, aber gegenüber den Einflüssen der Luft vermöge seines hygroskopischen Verhaltens sich als unbeständig erwies. So dargestellte Pulver zeigten nach ihrer Abdosierung sehr bald ein Zerfließen, weshalb man außer dem Natriumacetosalicylicum noch andere Salze der Azetylsalizylsäure in Betracht gezogen hat, denen nicht der gleiche Nachteil anhaftete wie dem Natriumsalze selbst. Es kommt nach dieser Richtung hin in der Therapie vorzüglich das Lithiumsalz in Betracht, das unter dem Namen Hydropyrin-Grifa oder L. in die Therapie eingeführt wurde. Das Lithiumsalz, Hydropyrin L. (Hydropyrin-Grifa), ist viel weniger hygroskopisch als das Natriumsalz und wird wie das Natriumsalz nach den Angaben des D. R. P. No. 218467 Klasse XII q, Gruppe 31 dargestellt. Es ist ein in Wasser leicht lösliches Salz, viel weniger hygroskopisch als das Natriumsalz, aber jedenfalls noch so hygroskopisch, daß man es wie Bronsalze und Jodsalze am besten unter bestimmten Vorsichtsmaßregeln, wie Aufbewahren in trockenen Räumen und paraffiniertem Papier, behandelt. Die Pastillen sind sehr leicht wasserlöslich, ebenso wie salizylsaures Natron, aber im Geschmack unterscheidet sich das Lithiumsalz wesentlich vom salizylsauren Natron, das leicht süßlich ist, durch seinen leicht säuerlichen Geschmack. Längere Zeit in wäßriger Lösung gehalten, spaltet das Lithiumsalz die Azetylgruppe zum kleinen Teil ab. Wir haben eine Reihe von Versuchen nach dieser Richtung hin ausgeführt, welche wir im folgenden mitteilen:

Es sind nun von mehreren Autoren Untersuchungen dieses Präparates vorgenommen worden, die divergente Resultate ergaben. Während eine Reihe von Gutachtern und Analytikern fanden, daß das in Handel kommende Präparat ein reines azetylsalizylsaures Lithium ist und nur ein unwesentlicher Bruchteil salizylsaures Lithium, sind von zwei Autoren Angaben erschienen, nach denen das Hydropyrin-Grifa oder L. genannt ein Gemisch von Lithium- und Natriumsalzen sei und ähnliche Zersetzungserscheinungen aufweise wie das Natriumacetosalicylicum. Diese Behauptung wurde zuerst von Goldmann²⁾ aufgestellt, und nachdem die erzeugende Firma, Chemische Fabrik G. Richter³⁾ in Budapest, diesen Angaben widersprochen, von L. Spiegel wieder aufgenommen, welcher behauptete⁴⁾, daß dieses Lithiumsalz nicht unbeträchtliche Mengen Natriumsalz enthält, und zwar fand dieser Forscher im Präparate neben 2,97% Lithium 1,79% Natrium. Zu weit schlechteren und nach unseren Untersuchungen sicher unrichtigen und untereinander stark differierenden Resultaten gelangen bei der gleichen Substanz Eugen Seel und Albert Friederich, Stuttgart.⁵⁾ Diese Analytiker finden einmal 2,61, das andere Mal 3,21% Lithium, daneben Natrium in geringer Menge. (Es fehlen aber Angaben über die Natriummenge oder eine Bestimmung derselben, ebenso Angaben über die Methode der Lithiumbestimmung.) Ferner finden sie einmal 2,82, das andere Mal 0,72% freier Säure als Essigsäure berechnet.

Es lagen mir, bevor ich an die Untersuchung dieses Präparats herantrat, eine Reihe analytischer Bestimmungen namhafter Berliner und Wiener Kollegen vor, ich nenne Prof. Dr. Karl Neuberg in Berlin, Dr. Schuster, Direktor des Laboratoriums des allgemeinen österreichischen Apothekervereins in Wien, das städtische Untersuchungsamt für hygienische und gewerbliche Zwecke in Berlin, Dr. Jeserich in Charlottenburg, vor, welche kaum Spuren von Natrium im Präparat gefunden. Bekanntlich kann man Natrium nur aus der Differenz zwischen dem gefundenen Lithiumwert und der Summe der Gesamtalkalien berechnen, nicht aber direkt bestimmen, während durchaus

nicht alle Methoden der Lithiumbestimmung gute Resultate liefern und es recht umständlich ist, mit großer Schärfe Lithium und Natrium zu trennen. Wir haben für unsere Untersuchungen das von Treadwell modifizierte Verfahren von Rammelsberg verwendet, bei dem die Chloride von Lithium und Natrium nach ihrem Trocknen in Chlorwasserstoffgas bei 140°, in mit Chlorwasserstoffgas gesättigtem absoluten Alkohol und in absolutem Äther gelöst werden. Nach der Trennung werden die Chloride in die Sulfate übergeführt und als solche gewogen.

Wir erhielten bei unseren Untersuchungen des Hydropyrins-Grifa oder L. genannt folgende Resultate:

Wir haben von verschiedenen Firmen, und zwar von Großhandlungshäusern der pharmazeutischen Branche aus Berlin, Wien und Budapest, insgesamt zwölf Muster in Originalpackung und von den Firmen gesiegelt bezogen, und zwar sowohl Hydropyrin-Grifa oder L. von der Chemischen Fabrik G. Richter in Budapest, wie auch Hydropyrin-Grifa oder L. von Dr. Max Haase & Co., Berlin, und von diesen eine Anzahl wahllos der Untersuchung unterworfen.

Das Lithiumsalz erwies sich in allen Fällen als ein schwach hygroskopisches Salz. Bei der Prüfung mit Eisenchlorid zeigte es eine schwache violettrote Färbung.

1,75 g (nicht vorher getrocknetes) Hydropyrin-Grifa oder L. wurden rasch in 100 cem Wasser gelöst und bei 22° C gehalten.

Sofort titriert verbrauchten 10 cem	bis zum Auftreten der Phenolphthaleinreaktion	0,15 N Natronlauge
nach 1 Stunde	0,35 "	"
" 7 Stunden	0,8 "	"
" 47 "	3,4 "	"

Dieser Versuch zeigt, daß nur eine sehr geringe Menge freier Säure im frischen Präparat enthalten ist, resp. sich bei der Lösung bildet, und zwar sind in 1,75 g als Essigsäure berechnet 0,09 g Essigsäure, d. i. 0,51% enthalten. Die Verseifung aber schreitet in wäßriger Lösung langsam fort, und nach zwei Tagen zeigt der Säureindex 11% an.

Hingegen verändern weder Azetylsalizylsäure noch Aspirin-Bayer in Weingeist gelöst bei gleicher Temperatur ihren Säuregrad, wie wir durch Titration festgestellt haben.

Wir lösten nun Hydropyrin-Grifa oder L. in absolutem Äthylalkohol.

2,1924 g in 100 cem absolutem Äthylalkohol gelöst verbrauchten für je 10 cem sofort titriert 0,35 N₁₀ Lauge, nach sieben Stunden 0,5 N₁₀ Lauge. Es ist also eine sehr geringe Menge freier Säure im Präparate enthalten, welche in absolut alkoholischer Lösung nur wenig zunimmt, während die wäßrige Lösung stärker verseifend einwirkt.

Die Analyse der anorganischen Bestandteile ergab folgende Resultate. Ein ganz reines Lithiumacetosalicylicum verlangt 3,76% Li. 1,0758 g bei 110° zur Konstanz getrocknetes Hydropyrin-Grifa oder L. gaben 0,3158 g Kontrollsulfat, d. i. als Li₂SO₄ berechnet 29,35% oder als Li₂ berechnet 3,74%.

Vier Proben zeigten bei der Trennung der Alkalien nach Rammelsberg-Treadwell:

I 3,63	0,038 %	} im Durchschnitt 3,63 % Li	0,038 %	} im Durchschnitt 0,039 % Na
II 3,52	0,042 %		0,042 %	
III 3,71	0,033 %		0,033 %	
IV 3,65	0,044 %		0,044 %	

Wir sehen also bei der Untersuchung des Hydropyrins-Grifa oder L., daß dieses ein sehr schwach saures azetylsalizylsaures Lithium darstellt, dessen Alkaligehalt theoretisch genau dem berechneten gleichkommt, und daß das verwendete Alkali reines Lithium ist, dem nur sehr geringe Spuren Natrium als technische Verunreinigung beigemengt sind.

Das im Handel befindliche Lithiumsalz oder Azetylsalizylsäure, Hydropyrin-Grifa oder L. genannt, entspricht nicht nur in seinen chemischen Eigenschaften den Angaben der Fabrikanten, sondern auch den Anforderungen, welche man an reine Präparate dieser Art stellen kann.

¹⁾ S. Bondi, Zeitschrift für klinische Medizin 1911, Bd. 72, H. 1 u. 2; S. Bondi und Hans Katz, ebenda. — ²⁾ Berichte der Deutschen Pharmazeutischen Gesellschaft 1910, Bd. 20, S. 9. — ³⁾ Ebenda, Bd. 20, S. 153. — ⁴⁾ Deutsche medizinische Wochenschrift vom 9. März 1911, S. 458. — ⁵⁾ Berliner klinische Wochenschrift 1911, No. 27.