

Die Prüfung erfolgte an den zu Versuchszwecken mit *Opisthorchis felineus* infizierten Goldhamstern [2]. Die zu untersuchenden Verbindungen wurden den Tieren insgesamt dreimal an aufeinanderfolgenden Tagen oral appliziert. Der Behandlungserfolg wurde durch Kotuntersuchung und Sektion der Tiere festgestellt. Als Dosis curativa minima wurde jene Dosis festgelegt, nach deren dreimaliger Verabreichung der Befall mit *Opisthorchis felineus* beseitigt werden konnte. Für einige Verbindungen sind die so ermittelten Werte in der Tabelle zusammengestellt. Über die mögliche Bedeutung dieser Substan-

zen als Arzneimittel sollen weitere Untersuchungen Aufschluß geben, über die an anderer Stelle berichtet werden wird.

Eingegangen am 18. Januar 1966

[1] RIECHE, A., G. HILGETAG, A. MARTINI, O. NEJEDLY u. J. SCHLEGEL: Arch. Pharm. 293, 957 (1960). — RIECHE, A., D. MARTIN u. W. SCHADE: Arch. Pharm. 296, 770 (1963). — [2] LÄMMLER, G.: Proc. 1st Intern. Conference of the World Assoc. for the Advancement of Vet. Parasitology, Hannover 1963. New York: Merck Sharp & Dohme International 1964.

Influence of Adrenalectomy on the Anti-Inflammatory Potency of *p*-Butoxyphenylacethydroxamic Acid in the Rat

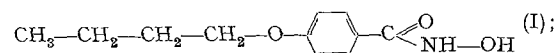
G. LAMBELIN and G. MEES

Continental Pharma Research Laboratories, Machelen (Belgium)

N. P. BUU-HOI

Institut de Chimie des Substances Naturelles du C.N.R.S., 91-Gif-sur-Yvette (France)

We recently showed that *p*-butoxyphenylacethydroxamic acid (I) has pronounced antiphlogistic properties, on a similar scale to those of phenylbutazone and very superior to those of acetylsalicylic acid [1a]



this pharmacodynamic activity is shared by many other arylacethydroxamic acids [1b]. It seemed of interest to establish its mode of action, and to determine whether the compound acts by stimulation of the adrenals, as has been suggested for salicylic acid derivatives [2], or whether, like phenylbutazone [3], it is independent of this activation.

We used the technique of carrageenin-induced abscesses produced according to the process described by BENITZ and HALL [4]. Bilateral adrenalectomy was performed four days prior to the test according to [5], on albino rats of a Wistar strain. Three dose levels (D) of compound (I) were tested in both normal and adrenalectomized rats, control groups being constituted in both cases. The experiments were repeated (18 results for each studied dose level).

In our calculations, the dosage $x = \log D$ was used. The activity of compound (I) was evaluated in each group by the weight-reduction of the abscesses of treated animals (T) in comparison to the mean weight of the abscesses induced in the corresponding controls ($\bar{c}$) according to the relation: $y = \log (\bar{c}/T)$ (the higher the $\bar{c}/T$ ratio the more active the compound). The regression lines of $\log \bar{c}/T$ on x were compared one to another.

The following Table shows the registered results

Rats	compound I	mean	mean	slope	regression
	dose D $\bar{c}/T$	$\log D$	$\log \bar{c}/T$	b	line equation
	mg/kg	mean $\pm$ S.E.	$= \bar{x}$	$= \bar{y}$	
72 normal	250	1.33 $\pm$ 0.09	2.699	0.143	0.088
	500	1.34 $\pm$ 0.07			$y = -0.094$
	1000	1.51 $\pm$ 0.09			$+ 0.088 x$
72 adr. ectomized	250	1.14 $\pm$ 0.03	2.699	0.074	0.036
	500	1.22 $\pm$ 0.08			$y = -0.023$
	1000	1.20 $\pm$ 0.06			$+ 0.036 x$

The results show that adrenalectomy inhibits the antiphlogistic activity of compound (I) considerably. Although the slope of the regression line is much weaker in the adrenalectomized rats as compared to the normal rats, the two slopes do not differ in a significant manner; consequently, a common slope has been calculated and is established at 0.062. The lines are thus considered as parallel. They are distinct from each other in a highly significant manner ($P < 0.001$) and the potency ratio is 12.9 with confidence limits for $P = 0.05$ of 0.65 to 269. In conclusion, the anti-inflammatory activity of compound (I) towards the carrageenin-induced abscess is about ten times

less in adrenalectomized rats than in normal ones; this suggests that this compound acts in great measure through activation of the adrenals.

[1] BUU-HOI, N. P., G. LAMBELIN, C. LEPOIVRE, C. GILLET, M. GAUTIER, and J. THIRIAUX: (a) Compt. rend. 261, 2259 (1965);— (b) Belgian Patents Nos. 648892 (5. 6. 1964) and 661226 (17. 3. 1965). — [2] CAUWENBERGE, H. VAN, and J. LECOMTE: Rec. Mém. Acad. Roy. Méd. sér. III 7, 1 (1964). — [3] BORIS, A.: Arch. intern. pharmacodynamie 153, 205 (1965). — [4] BENITZ, K. F., and L. M. HALL: Arch. intern. pharmacodynamie 144, 185 (1963). — [5] ARRIGONI-MARTELLI, E.: Arzneimittel-Forsch. 14, 56 (1964).

Stabilisierung der bikonkaven Erythrozytenform durch Chlorpromazin nach schweren Verbrennungen

D. BRAASCH

Physiologisches Institut der Universität, Marburg (Lahn)

10 bis 20 Std nach einer schweren Verbrennung lassen sich beim Hund und Kaninchen vermehrt deformierte Erythrozyten im Blut nachweisen. 10 bis 70 % der Zellen können eine eckig-stechapfelförmige und in geringem Maße auch sphärische Form annehmen [1]. Da kugelförmig gequollene Erythrozyten ihre Flexibilität verlieren und dadurch den Reibungswiderstand in den Kapillaren erheblich erhöhen, wird angenommen, daß die gestörte Mikrozirkulation nach einer Verbrennung z. T. auf vermindert fließfähige Erythrozyten zurückgeführt werden kann [1].

25 mg Megaphen @ i. m. kann beim Hund nach schweren Verbrennungen die Erythrozytenform normalisieren. Die stechapfelförmigen Zellen werden wieder bikonkav, z. T. napfförmig. Die Wirkung hält 1 bis 2 Std an. In vitro werden Erythrozyten, die durch Inkubation im eigenen Plasma oder durch freie Fettsäuren (4—5 mM/l) Stechapfelformen annehmen, durch Megaphen wieder in die ursprüngliche bikonkave Form transformiert. Die benötigte Megaphenkonzentration beträgt 0,2 bis 20 mg-%.

Die günstige Wirkung des Chlorpromazins im experimentellen Schock [2] könnte neben der bekannten sympathikolytischen Wirkung noch auf einer hämodynamisch wirksamen Stabilisierung der bikonkaven Erythrozyten beruhen.

Eingegangen am 27. Januar 1966

[1] BRAASCH, D.: Pflügers Arch. ges. Physiol. (1966) (im Druck). — [2] LILLEHEI, R. C., J. K. LONGERBEAM u. J. G. ROSENBERG: Schock, Pathogenese und Therapie. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1962.

Initiale Metabolite von Testosteron in den Zellfraktionen der Rattenniere in vivo

K.-O. MOSEBACH und K. RATH

Physiologisch-chemisches Institut der Universität, Bonn

Die Rattenniere ist ein geeignetes Objekt, nach Verknüpfungen zwischen Wirkungsmechanismus und Metabolisierung von Steroidhormonen zu suchen. Da die Kenntnis der subzellulären Metabolit-Verteilung Voraussetzung für die Klärung der Zusammenhänge ist, haben wir (vgl. [1]) die initialen Metabolite in den Zellfraktionen studiert.

Methodisches: In drei etwa 30 Tage alte männliche Sprague-Dawley-Ratten wurden 20 bis 50 μ C Testosteron-4- 14 C (200—500 μ g) intraperitoneal injiziert. Die Aufarbeitung der Nieren erfolgte 12 min nach Injektion. Die Zellfraktionierung wurde, da die Behrens-Methode bei Studien von Lipoidverteilungen nicht verwendbar ist, nach ALLFREY [2] in 0,5—0,25 m-Rohrzuckerlösung durchgeführt. Trennung und Identifizierung erfolgte wie früher mit 2—4 chromatographischen Systemen, mikrochemischen Reaktionen und Isotopenverdünnungstechnik. Die Papierchromatogramme wurden im Flüssig-Szintillations-Spektrometer ausgemessen.

Tabelle. Anteil der Zellfraktionen am 14 C-Gehalt

	Kerne	Mitochondrien	Mikrosomen	Cytoplasma
absolut dpm/g	9500	6000	3250	74000
relativ %	10,2	6,5	4,0	79,8