

## Ἀντιβιοτικά ἐκ στρεπτομυκῆτων Στρεπτομυκίνη, Χλωρομυκητίνη, Χρυσομυκίνη, Τερραμυκίνη καὶ Νεομυκίνη

ὑπό ΜΙΑΤΙΑΔΟΥ Ν. ΒΑΡΝΑΒΑ, Χημικοῦ παρὰ τῷ  
Ἰνστιτούτῳ Χημείας καὶ Γεωργίας «Νικόλαος Κανελλόπουλος»

Μία ἀπὸ τὰς σπουδαιοτέρας ἀνακαλύψεις τῶν τελευταίων ἐτῶν εἶναι ἡ δημιουργία νέας κατηγορίας φαρμάκων λαμβανομένων ἐκ διαφόρων μικροοργανισμῶν καὶ τὰ ὁποῖα γενικῶς χαρακτηρίζονται ὡς **ἀντιβιοτικά**.

Τὰ φάρμακα ταῦτα χρησιμοποιοῦνται εὐρύτατα διὰ τὴν καταπολέμησιν τῶν ἀσθενειῶν αἱ ὁποῖαι προκαλοῦνται ἀπὸ διαφόρους παθογόνους μικροοργανισμούς, τὰ τελευταῖα δὲ ἔτι γίνεται εὐρεῖα χρῆσις τῶν ἀντιβιοτικῶν ἐκείνων τὰ ὁποῖα σχηματίζονται ὑπὸ μικροοργανισμῶν τῆς οἰκίας τοῦ στρεπτομύκητος.

Ἡ χημειοθεραπεία, μετὰ τὴν στενὴν συνεργασίαν τῶν χημικῶν καὶ τῶν ἰατρῶν, ἐπιδιώκει τὴν παραγωγὴν διαφόρων φαρμάκων τὰ ὁποῖα νὰ εἶναι ἰσχυρὰ μὲν ἀπὸ τὴν ἀπόπτωσιν τοῦ οργανισμοῦ ποῦ προκαλοῦν τὰς ἀσθενείας, ἀλλὰ τελείως ἀβλαβῆ διὰ τὸν ἄνθρωπον.

Μετὰ τὴν ἐπιτυχίαν τῆς παρασκευῆς διαφόρων συνθετικῶν φαρμάκων, οἱ ἐρευνηταὶ ὑπέθεσαν ὅτι εἶναι δυνατόν νὰ παρασκευασθῇ συνθετικῶς εἰς τὸ ἐργαστήριον ἓνα εἰδικὸν δι' ἐκάστην ἀσθενείαν θεραπευτικὸν μέσον. Τοῦτο ἐπιτεύχθη εἰς τὰς περιπτώσεις τῶν ἀσθενειῶν ἐκείνων αἱ ὁποῖαι προκαλοῦνται ἀπὸ βακτήρια, τῶν ὁποίων ἡ δράσις ἐμελετήθη *in vitro*.

Ὁ S. A. Waksman (1, 2) καθώρισεν ὅτι ἀντιβιοτικὸν εἶναι οὐσία τις παραγομένη ἀπὸ μικροοργανισμοῦ καὶ ἡ ὁποία ἔχει τὴν ἰδιότητα νὰ ἐμποδίσῃ τὴν αὐξησιν, ἀκόμη καὶ νὰ καταστρέφῃ ἄλλους εἰσρχομένους ἐπιβλαβεῖς μικροοργανισμούς. Διὰ νὰ εἶναι ὁμοίως χρησιμοποιήσιμον ἓνα καλὸν ἀντιβιοτικὸν (1) πρέπει νὰ ἔχῃ τὰ ἑξῆς προσόντα:

1) Νὰ μὴ ἐπιφέρῃ μόνιμον βλάβην ἐπὶ τῶν κυττάρων τοῦ σώματος.

2) Νὰ ἀπορροφᾶται εὐκόλως ἀπὸ τὸ αἷμα, ἐὰν χρησιμοποιητῆται εἰς συστηματικὴν θεραπείαν.

3) Νὰ ἔχῃ μικρὰν τοξικότητα καὶ νὰ μὴ συντελῇ εἰς τὴν δημιουργίαν ἀνθεκτικῶν φυλῶν τῶν εἰσρχομένων ἐπιβλαβῶν μικροοργανισμῶν.

Δυστυχῶς ὁμοίως ὀλίγα μόνον ἀπὸ τὰ εἰς τὸ ἐμπόριον κυκλοφοροῦντα ἀντιβιοτικά ἔχουν ὅλα τὰ ἀνωτέρω προσόντα. Τὰ γνωστὰ μέχρι τὸ ἔτος 1944 ἀντιβιοτικά, ὡς ἡ πενικιλίνη (3, 4), ἡ γραμισιδίνη, ἡ ἀκτινομυκίνη κ. ἄ. παρατηρήθη ὅτι δροῦν μὲν ἱκανοποιητικῶς ἐπὶ τῶν θετικῶν κατὰ Gram \* βακτηρίων, ἀλλ' ἡ δραστικότης π.χ. τῆς πενικιλίνης ἐπὶ τῶν ἀρνητικῶν κατὰ Gram ὀργανισμῶν εὐρέθη ὅτι εἶναι ἄρκετὰ ἐκλεκτικὴ καὶ περιορισμένη καὶ ὅτι ἀπαιτοῦνται πολὺ μεγάλα ποσότητες διὰ νὰ ἐμποδίσουν τὰ βακτήρια ταῦτα. Ἐπομένως ἦτο ἀνάγκη νὰ εὐρεθοῦν νέα οὐσία αἱ ὁποῖαι νὰ εἶναι μεγάλης δραστικότητος ἐναντίον τῶν ἀρνητικῶν κατὰ Gram βακτηρίων καὶ αἱ ὁποῖαι νὰ μὴ εἶναι τοξικά. Ἐρευνηταὶ ἤρχισαν νὰ γίνωνται μετὰ τῶν στρεπτομυκῆτων διὰ μικροοργανισμοῦς οἱ ὁποῖοι ἀνταγωνίζονται μετὰ τὰ ἀρνητικά κατὰ Gram βακτήρια καὶ οἱ ὁποῖοι νὰ δύνανται νὰ παράγουν χρησίμους ἀντιβιοτικὰς οὐσίας.

\* Διὰ τὴν διάκρισιν τῶν διαφόρων μικροβίων χρησιμοποιοῦνται αἱ σύνθετοι χρώσεις, τῶν ὁποίων ἡ κυριώτερα εἶναι ἡ μέθοδος Gram, ἀναλόγως δὲ τῆς χρώσεως ἔχοντες θετικὰ

σύνθετοι χρώσεις, τῶν ὁποίων ἡ κυριώτερα εἶναι ἡ μέθοδος Gram, ἀναλόγως δὲ τῆς χρώσεως ἔχοντες θετικὰ

Μετὰ τὴν ἀνακάλυψιν τῶν θεραπευτικῶν ἰδιοτήτων τῆς πενικιλίνης, ἡ ὁποία ἐγένετο εἰς τὴν Ὁξφόρδην τὸ 1940 (3, 4), ἐπηκολούθησαν ἀναζητήσεις εἰς χιλιάδας διαφόρων μικροοργανισμῶν διὰ νέα ἀντιβιοτικά. Ἐκτὸς τῆς *στρεπτομυκίνης*, ἡ ὁποία ἀνεκαλύφθη τὸ 1944 ἐκ τοῦ *στρεπτομύκητος griseus*, ἀνευρέθησαν κατόπιν κοπιωδῶν συστηματικῶν ἐρευνῶν εἰς διαφόρους ἄλλους στρεπτομύκητας, οἱ ὁποῖοι ἔχουν ἐρευνηθῆ περὶ σόσσοτερον ἀπὸ τοὺς ἄλλους μικροοργανισμούς, διάφοροι ἀντιμικροβιακαὶ οὐσία, ἐκ τῶν ὁποίων αἱ κυριώτεροι εἶναι ἡ *χλωρομυκητίνη*, ἡ *χρυσομυκίνη* καὶ ἡ *τερραμυκίνη*, αἱ ὁποῖαι ἀπεδείχθησαν ἤδη ὅτι εἶναι ἰσχυρὰ χημειοθεραπευτικὰ μέσα καὶ ἡ *νεομυκίνη* ἡ ὁποία ὑφίσταται ἀκόμη κλινικὴν δοκιμὴν.

### Ι. ΣΤΡΕΠΤΟΜΥΚΙΝΗ

Μετὰ τὴν ἀνακάλυψιν τῆς πενικιλίνης \*\* τὸ σημαντικώτερον γεγονός ἐπῆρξεν ἡ παραγωγή τῆς στρεπτομυκίνης ἡ ὁποία κατὰ τὸν Dr. Hinshaw (5) προσφέρει τὴν πρώτην πραγματικὴν ἐλπίδα θεραπείας τῆς φυματιώσεως, μιᾶς ἀσθενείας ἡ ὁποία ἦτο προηγουμένως μᾶλλον θανατηφόρος.

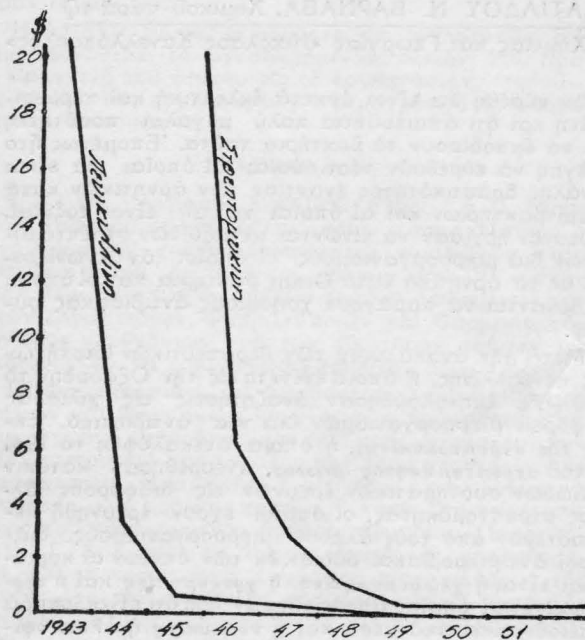
Τὸ ἀντιβιοτικὸν τοῦτο ἀνεκαλύφθη τὸ 1944 ὑπὸ τοῦ Selman A. Waksman (6) καὶ τῶν συνεργατῶν του. Μετὰ ἐξέτασιν μεγάλου ἀριθμοῦ καλλιέργειῶν ἀπὸ ἐδάφη καὶ τεχνητὴν κόπρον εὐρέθη ὅτι μερικαὶ παραλλαγὰι τοῦ στρεπτομύκητος *griseus* παράγουν μίαν οὐσίαν χαρακτηρισθεῖσαν ὡς *στρεπτομυκίνη* μετὰ ἀντιβιοτικὴν δραστικότητα ἐναντίον ποικίλων ἀρνητικῶν κατὰ

κατὰ Gram βακτήρια (σταφυλόκοκκος, στρεπτόκοκκος, πνευμονόκοκκος κ. ἄ.) καὶ ἀρνητικά κατὰ Gram βακτήρια (τυφικόν, παρατυφικόν, χολερικόν βακτήριον, ἐντερίτιδος, βακτήριον Coli, γονόκοκκος, μηνιγγόκοκκος).

\*\* Βλ. σχετικῶς εἰς ἄρθρον Μ. Δέφνερ «Βιταμίνες καὶ φάρμακα», Χημικὰ Χρονικά, τόμος 11Α σ. 24 (1946).

Gram οργανισμών. Ἡ ἀνακάλυψις αὐτῆ ἐδημοσιεύθη τὸν Ἰανουάριον τοῦ 1944 (7) ὑπὸ τῶν Schatz, Bugie καὶ Waksman, εὐρέθη δὲ ὅτι ἡ στρεπτομυκίνη δύναται νὰ χρησιμοποιηθῇ εἰς τὴν θεραπευτικὴν ἐναντίον ποικίλων παθογόνων μικροοργανισμῶν καὶ ὅτι αὐτὴ εἶναι ἀντιβακτηριακὸν μέσον χαμηλῆς τοξικότητος. Ἐντὸς ἑνὸς ἔτους ἀπὸ τῆς ἀνακαλύψεως ταύτης, τὸ ἀντιβιοτικὸν τοῦτο ἀπεμονώθη καὶ μάλιστα ταυτοχρόνως εἰς τρία χημικὰ ἔργαστήρια. Ἐξητάσθησαν πολλαὶ παραλλαγαὶ στρεπτομυκίων, ἀλλ' εὐρέθη ὅτι μόνον δέκα τοιαῦται παράγουν στρεπτομυκίνη, μερικαὶ δὲ παραλλαγὰι καλλιεργείων χρησιμοποιοῦνται διὰ τὴν παραγωγὴν τῆς βιαιμίνης B<sub>12</sub>. Αἱ ἐρευνητικαὶ αὗται ἀπομονώσεις ἀπέδωσαν κρυσταλλικὰ ἄλατα στρεπτομυκίνης, τὰ ὁποῖα μετετέραψαν εἰς καθαρὰν τριυδροχλωρικὴν στρεπτομυκίνην διὰ βιολογικὴν ἔρευναν καὶ πρὸς διασάφισιν τῆς χημικῆς συντάξεώς της.

Ἡ στρεπτομυκίνη κατ' ἀρχὰς παρεσκευάσθη δι' ἐπιφανειακῶν καλλιεργείων, ἀλλὰ συντόμως εὑρεν ἑφαρμογὴν ἢ τεχνικὴ τῆς ἐν αἰωρήσει καλλιεργείας. Παραθέτομεν κατωτέρω ἀπλῶς μίαν γενικὴν περιγρα-



Σχῆμα 1.

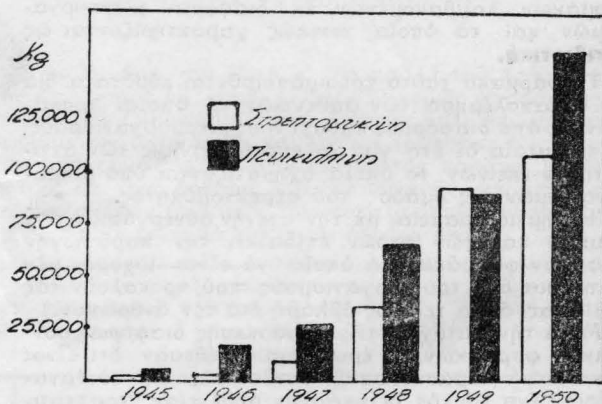
φὴν τῆς παραγωγῆς στρεπτομυκίνης, καθ' ὅτι δὲν ἔχουν ἀποκαλυφθῇ παρὰ τῶν παρασκευαστῶν περισσότερα λεπτομέρεια. Ὁ S. Waksman (8) καὶ οἱ συνεργάται του ἐχρησιμοποίησαν διὰ τὴν παραγωγὴν τῆς στρεπτομυκίνης ὡς θρεπτικὰ μέσα (ὑποστρώματα) γλυκόζη, πεπτόνη, ἐκχύλισμα κρέατος κ.ά. μετὰ τελικὸν pH 6,5—7. Τὰ θρεπτικὰ ταῦτα μέσα ἀποστειρώνονται καὶ ἐμβολιάζονται διὰ τοῦ στρεπτομυκίου *g:1-u*, ὁ ὁποῖος παράγει τὴν στρεπτομυκίνη. Λαμβάνεται πρόνοια, ὥστε ἡ ἀποστείρωσις νὰ εἶναι πλήρης εἰς τὰ δοχεῖα δὲ τῆς ζυμώσεως καὶ κατὰ τὴν διάρκειαν ταύτης εἰσάγεται ἀποστειρωμένος ἀήρ. Κατὰ τὴν διάρκειαν τῆς ζυμώσεως εἶναι ἀπαραίτητον νὰ γνωρίζωμεν τὴν ἰκανότητα παραγωγῆς τῶν θρεπτικῶν ὑγρῶν, συχνὰ δὲ καὶ τὸ ποσὸν τῆς ὑπαρχούσης μαννοσιτοστρεπτομυκίνης. Οἱ ἐρευνηταὶ C. V. John (9), D. E. Fick καὶ J. B. Tere ἀναφέρουν ὅτι διὰ χρησιμοποίησεως τῆς κατιονανταλακτικῆς ρητίνης Amberlite IRC—50 ἀποχωρίζεται ἡ στρεπτομυκίνη καὶ ἡ μαννοσιτοστρεπτομυκίνη, ὅτε προσδιορίζονται αὗται δι' εἰδικῶν χρωματομετρικῶν μεθόδων.

Μετὰ τὸ πέρασ τῆς ζυμώσεως τὸ μυκῆλιον ἀποχω-

ρίζεται ἀπὸ τὸ ὑγρὸν μέσῳ κυκλικῶν τυμπανοειδῶν ἐν κενῷ φίλτρῳ μετὰ προσθήκην γῆς διατόμων πρὸς ὑποβοήθησιν τῆς διηθήσεως. Ἐκ τοῦ διηθήματος ἀπομακρύνεται ἡ οὐσία διὰ προσοφίσεως ἐπὶ ἐνεργοῦ ἀνθρακός, ὅποτε ἡ στρεπτομυκίνη παραλαμβάνεται δι' ἀλκοολικοῦ διαλύματος ὀξέος καὶ ἐκ τοῦ καθαροῦ τούτου διαλύματος ἀποχωρίζεται αὐτὴ διὰ προσθήκης δεκαπλασίας ποσότητος αἰθέρος εἰς τὸν ὁποῖον εἶναι ἀδιάλυτος. Ὁ αἰθὴρ ἀπομακρύνει τὴν ἀλκοόλην καὶ ἀφίνει τὴν στρεπτομυκίνην εἰς τὸ ὕδατικὸν διάλυμα, ἀπὸ τὸ ὁποῖον καθιζάνεται μετὰ ἀκετόνην, καθ' ὅτι ἡ στρεπτομυκίνη εἶναι ὀργανικὴ βάσις διαλυτὴ εἰς τὸ ὕδωρ, ἀλλ' ἀδιάλυτος εἰς τὸν αἰθέρα καὶ τὴν ἀκετόνην.

Περαιτέρω ὁ καθαρισμός (10,11) καὶ ἡ κρυστάλλωσις τῆς οὐσίας ταύτης γίνονται διὰ καθιζήσεως μετὰ φωσφοροβόλφραμικὸν ὀξύ καὶ διὰ μετατροπῆς τῆς ἐλευθέρως ὕσεως εἰς πικρικὸν ἄλας. Τὸ ἄλας τοῦτο καθαρίζεται χρωματογραφικῶς, δι' ἀπομακρύνσεως δὲ τοῦ πικρικοῦ ὀξέος λαμβάνεται οὐσία ἀρκεῖα δραστικὴ.

Διὰ προσθήκης τοῦ ἄλατος Reinecke καθιζάνει ὡς κρυσταλλικὸν σύμπλοκον ἄλας καὶ ἐκ τούτου εὐκόλως δύναται νὰ ληφθῶν διαλυτὰ ἄλατα ὅπως εἶναι ἡ ὑδροχλωρικὴ καὶ ἡ θεικὴ στρεπτομυκίνη. Ἡ προσθήκη τοῦ μετὰ νατρίου ἄλατος τῆς ἡλιανθίνης συντελεῖ εἰς τὴν κρυστάλλωσιν τῆς ἐλαφρῶς διαλυτῆς οὐσίας—στρεπτομυκίνο-ἡλιανθίνης—ἢ ὁποῖα δύναται εὐκόλως νὰ μετατραπῇ εἰς στρεπτομυκινικὰ ἄλατα.



Σχῆμα 2.

Τὸ λαμβανόμενον κρυσταλλικὸν προϊόν διαλύεται εἰς ὕδωρ, οἱ περιεχόμενοι δὲ ὀργανισμοὶ ἀπομακρύνονται διὰ διαβίσεως μέσῳ βιολογικοῦ φίλτρου. Τὸ προϊόν ἀποδίδει ἀποστειρωμένην κόνιν στρεπτομυκίνης, ἢ ὁποῖα καὶ φέρεται ἤδη εἰς τὸ ἔμποριον.

Ἡ στρεπτομυκίνη δύναται νὰ μετατραπῇ δι' ἀναγωγῆς εἰς τὴν διυδροστρεπτομυκίνην, ἢ ὁποῖα κυρίως χρησιμοποιεῖται σήμερον.

Ἡ διεξαγωγὴ τῆς ζυμώσεως (12) τῆς στρεπτομυκίνης, καθὼς τῆς πενικιλίνης καὶ τῶν ἄλλων ἀντιβιοτικῶν, ἐξαρτᾶται ἀπὸ πολλοὺς παράγοντας, π.χ. ἀπὸ τὴν ταχύτητα τοῦ ἀερισμοῦ καὶ τῆς ἀναταράξεως ἀπὸ τὴν φύσιν τῶν ὑποστρωμάτων, ἀπὸ τὰ χρησιμοποιούμενα μέσα πρὸς περιορισμὸν τοῦ ἀφρισμοῦ, ἀπὸ τὸν ἔλεγχον τῆς θερμοκρασίας, ἀπὸ τὰ μέσα καὶ τὸν ἔλεγχον τῆς ἀποστειρώσεως κατὰ τὴν διάρκειαν τῆς ἐπεξεργασίας καὶ ἀπὸ τὸ μέγεθος τοῦ ἐμβολίου.

Ὁ καθαρισμός τῆς στρεπτομυκίνης καὶ τῶν ἄλλων ἀντιβιοτικῶν ἔχει ἀρκετὰ ἀπλοποιηθῆ διὰ τῆς χρησιμοποίησεως τῶν ἰονανταλλακτικῶν ρητινῶν (13) καὶ τῆς χρωματογραφίας. Ἡ εἰσαγωγὴ τῶν μέσων τούτων καθαρισμοῦ εἰς βιομηχανικὴν κλίμακα ὡδήγησεν εἰς τὴν βελτίωσιν τῶν μεθόδων καὶ τῶν ἐγκαταστάσεων αἱ ὁποῖαι ἀπαιτοῦνται διὰ τὸν καθαρισμὸν τῶν ἀντιβιοτικῶν.

Ἀποτέλεσμα τῆς βελτιώσεως τῶν μεθόδων τῆς παραγωγῆς εἶναι ἡ σημαντικὴ ἐλάττωσις τῆς τιμῆς τῶν



άντιβιοτικών ως τουτο φαίνεται εκ του σχήματος 1.

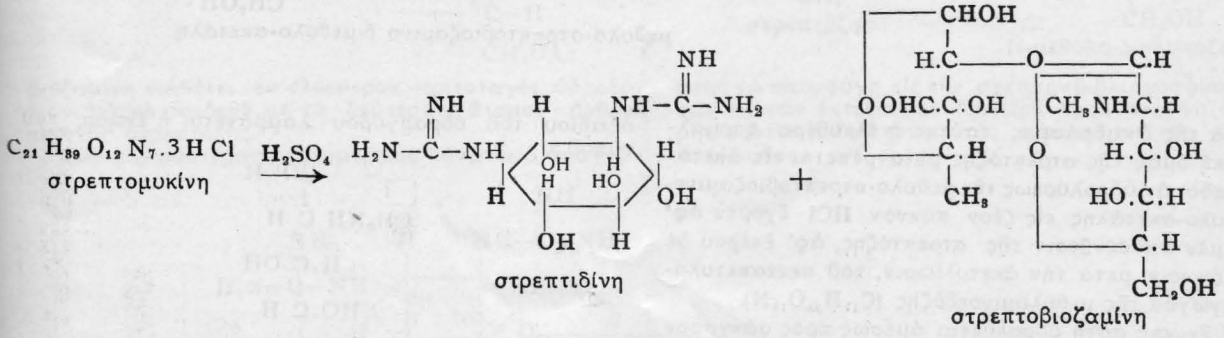
Ο καλύτερος έλεγχος των ανωτέρω παραγόντων διά την παραγωγή των αντιβιοτικών γίνεται εις ειδικά ήμβιομηχανικής κλίμακος εργαστήρια και τα άποτελέσματα εφαρμόζονται ειτα εις βιομηχανικήν παραγωγήν. Κατόπιν των ευνούϊκων κλινικών ένδειξεων της στρεπτομυκίνης, ή παραγωγή ταύτης (14) έπεξετάθη από το εργαστήριον εις ήμβιομηχανικήν και βιομηχανικήν κλίμακα έντος δύο έτων και ήδη ή παραγωγή της στρεπτομυκίνης (1) έρχεται δευτέρα μετά την της πενικιλίνης, ως τουτο φαίνεται εις το σχήμα 2.

Η παραγωγή της πενικιλίνης (15) κατά την διάρκειαν των πέντε πρώτων μηνών του 1951 έφθασε τας 124,6 χιλιάδας δισεκατομμύρια μονάδας Όξφόρδης \*, έναντι 81,2 χιλιάδων δισεκατομμυρίων των αντίστοιχων μηνών του 1950, ή στρεπτομυκίνη δέ και τα παράγωγά της έφθασε να παράγονται εις 55.240.500 γρ. \*\* κατά την περιόδον Ιανουαρίου—Μαΐου του 1951, ένφ όλόκληρον το 1950 ή παραγωγή της άνήρχετο εις 92,4 έκατομμύρια γραμμάρια.

**Χημική σύσταση της στρεπτομυκίνης**

Διά την χημικήν σύστασιν και σύνταξιν της στρε-

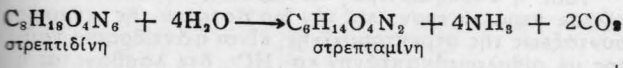
πτομυκίνης ειργάσθησαν ο Folkers (6) εις το έρευνητικόν εργαστήριον του Merck & Co. Inc. της Νέας Ίερσέης, ο Carter με τους συνεργάτας του εις το Πανεπιστήμιον του Άλινόϊς και το ζευγος Wintersteiner εις το Ίνστιτούτον Squibb δι' Ιατρικήν έφαρμογήν των αντιβιοτικών. Η χημική ανάλυσις της στρεπτομυκίνης μάς άποδίδει τον μοριακόν τύπον C<sub>21</sub>H<sub>39</sub>O<sub>12</sub>N<sub>7</sub>. Διά τον καθορισμόν του συντακτικού τύπου μεγάλων μορίων, όπως είναι το μόριον της στρεπτομυκίνης, είναι άπαραίτητον να προβώμεν προηγουμένως εις άποικοδόμησιν αυτού εις μικρά τμήματα, τα όποια είναι ευκολώτερον να έρευνηθούν κάθε έν κεχωρισμένως. Ούτω δι' ύδρολύσεως της στρεπτομυκίνης δι' άραιών όξέων λαμβάνονται δύο νέαι βάσεις: α) ή **στρεπτιδίνη**, ή όποια είναι το 1,3—διγουανιδινο—2,4,5,6—τετραύδροξυκυκλοεξανιον και β) ένας δισακχαρίτης ή **στρεπτοβιοζαμίνη**, ή όποια άποτελείται από την Ν-μεθυλο-1-γλυκοζαμίνην και από μίαν άλλην ένωσιν καλουμένην στρεπτόζην, ή όποια είναι σάκχαρον με δύο άλλευδικάς ομάδας, ένα τριτοταγές ύδροξύλιον και μίαν μεθυλοομάδα συνδεδεμένη με άνθρακα. Η σχηματική παράστασις των ανωτέρω είναι ή ακόλουθος:



Ο γλυκοζιτικός δηλ. δεσμός μεταξύ στρεπτιδίνης και στρεπτόζης είναι περισσότερο εύπαθής του γλυκοζιτικού δεσμού μεταξύ της στρεπτόζης και της Ν-μεθυλο-1-γλυκοζαμίνης.

α) **Στρεπτιδίνη.** Διά τον καθορισμόν του συντακτικού τύπου της στρεπτιδίνης έλήφθησαν ύπ' όψιν αι ακόλουθοι άντιδράσεις:

Διά ύδρολύσεως ταύτης δι' άλκαλιών λαμβάνεται άμμωνία, διοξειδιον του άνθρακος και μιά νέα βάσις, ή στρεπταμίνη κατά το σχήμα:



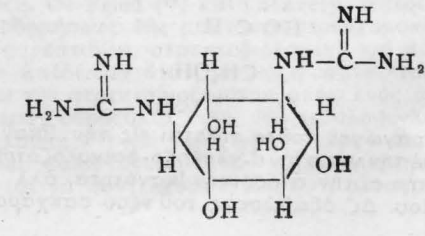
Το συμπέρασμα εκ της άντιδράσεως ταύτης είναι ότι τα έξι άτομα άζώτου της στρεπτιδίνης εύρισκονται ως δύο μονούποκατεστημένα γουανιδινο-ομάδες αι όποια κατά τον σχηματισμόν της στρεπταμίνης μετατρέπονται εις πρωτοταγείς άμινοομάδας. Τοúτο έπεβεβαιώθη, όταν δι' άλκαλικής ύδρολύσεως της στρεπτιδίνης και με ήπιωτέρας συνθήκας έλήφθησαν δύο μόρια άμμωνίας και ή ένωσις C<sub>8</sub>H<sub>14</sub>O<sub>4</sub>(NHCONH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>.

Έκ της στρεπταμίνης λαμβάνομεν διά συνήθους μεθόδου έξαβενζούλοπαράγωγον και έξακετυλοπαράγωγον ταύτης. Η έξαβενζούλοστρεπταμίνη διά θερμάνσεως με διάλυμα Ν/2 NaOH εις μεθυλικήν άλκοόλην μετατρέπεται εις Ν, Ν' διβενζούλοπαράγωγον της στρεπταμίνης. Ούτως άποδεικνύεται ότι τέσσαρα άτομα όξυγόνου εύρισκονται ως ύδροξύλια. Περαιτέρω άποδείξεις διά την σύνταξιν της στρεπταμίνης μάς δίδει ή

μελέτη της άντιδράσεως αυτής με υπεριοδικόν όξύ. Η στρεπταμίνη άνάγει έξ γραμμομόρια υπεριοδικού όξέος, ένω ή διβενζούλοστρεπταμίνη και ή στρεπτιδίνη άνάγουν δύο γραμμομόρια. Η χρησιμοποίησις των έξ γραμμομορίων του υπεριοδικού όξέος και ή άπουσία της φορμαλδεϋδης, ως προϊόντος άντιδράσεως, άποδεικνύει ότι το μόριον της στρεπταμίνης έχει κυκλικήν σύνταξιν. Η προκύπτουσα σύνταξις του διαμινοτετραύδροξυκυκλοεξανιον πρέπει να έχη τας άμινοομάδας συνδεδεμένας εις θέσιν 1:3, καθ' ότι ή θέσις αύτη άπεδείχθη ως ή όρθή ύπό του Carter (16), αλλά και ύπό του Peck (17) με διαφορετικές άντιδράσεις.

Η τελεία άποδείξεις της χημικής συντάξεως της στρεπτιδίνης έδόθη ύπό των Wolfrom και Olim(18), όταν ούτοι συνέθεσαν την στρεπταμίνην έκκινούντες από d-γλυκοζαμίνην. Κατά το τελευταίον στάδιον της σειράς των άντιδράσεων αυτών, ένα από τα δύο κρυσταλλικά προϊόντα ήτο ή έξακετυλοστρεπταμίνη. Περαιτέρω οι Wolfrom (19) και Polglase κατώρθωσαν να μετατρέψουν την έξακετυλοστρεπταμίνην εις τον μονούδριτην της θεικής στρεπτιδίνης.

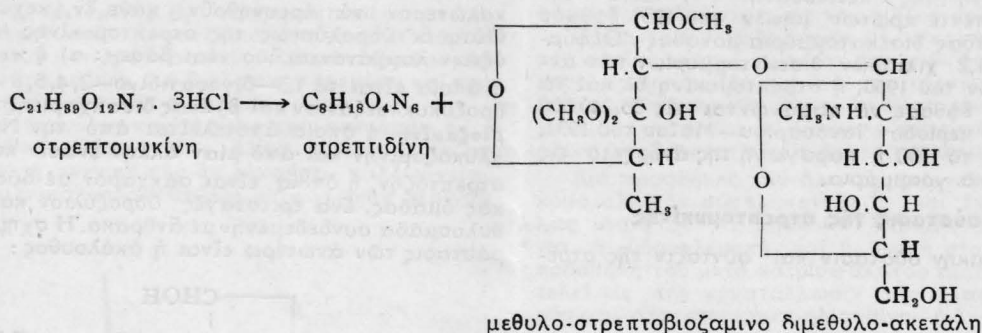
Έκ της μεθόδου της συνθέσεως της ένώσεως ταύτης και εκ του ότι ή στρεπτιδίνη είναι μεσομορφή έξάγεται το συμπέρασμα ότι αύτη έχει τον κατωτέρω συντακτικόν τύπον:



\* 600 mg. κρυσταλλικής πενικιλίνης αντίστοιχούν εις 1.000.000 δισηνείς μονάδας ή μονάδας Όξφόρδης.  
\*\* 1 γρ. στρεπτομυκίνης αντίστοιχει εις 1.000.000 μονάδας.

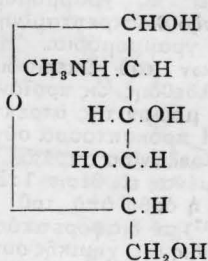
Ἡ ἔνωση αὐτὴ συνδέεται, συμφώνως μετὰ τὰς ἐργασίας τοῦ Kuehl (20) καὶ τῶν συνεργατῶν του, μετὰ τὴν στρεπτοβιοζαμίνη διὰ τῆς θέσεως 4, τοῦτο δὲ διαπιστοῦται διὰ τῶν ἀκολουθῶν ἀντιδράσεων. Διὰ βενζοϋλιώσεως τῆς στρεπτομυκίνης καὶ ὑδρολύσεως τοῦ προϊόντος λαμβάνεται ἑπταβενζοϋλικὴ στρεπτιδίνη, ἡ ὁποία τελικῶς μετατρέπεται διὰ σειρᾶς ἀντιδράσεων εἰς Ν, Ν'-διβενζοϋλοδιοξυστρεπταμίνη. Τὸ προϊόν τοῦ το ἀντιδρᾶ μετὰ ἓνα γραμμομόριον ὑπεριωδικοῦ ὀξέ-

ος διὰ τὴν σχηματίζουσαν α, γ-διβενζαμιδο-β-υδροξυαδιπαλδεϋδην, ἡ ὁποία δὲν σχηματίζεται ἐὰν ἡ μεθυλενομάς εἰς τὴν διοξυστρεπταμίνην ἦτο εἰς τὴν θέσιν 2 ἢ 5.  
β) **Στρεπτοβιοζαμίνη.** Απομένει τώρα νὰ διερευνηθῇ ἡ σύνταξις τοῦ μεγαλύτερου τμήματος τοῦ μορίου τῆς στρεπτομυκίνης, ἢ στρεπτοβιοζαμίνης. Διὰ κατεργασίας τῆς στρεπτομυκίνης μετὰ HCl εἰς μεθυλικὴν ἀλκοόλην λαμβάνομεν στρεπτιδίνη καὶ τὴν ἔνωσην μεθυλο-στρεπτοβιοζαμινο-διμεθυλο-ακετάλη κατὰ τὸ σχῆμα:

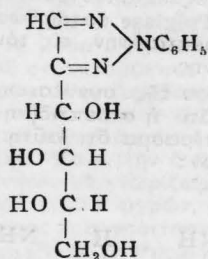


Διὰ τῆς ἀντιδράσεως ταύτης ἡ ἐλευθέρη φορμαλδεϋδικὴ ὁμάς τῆς στρεπτόζης μετατρέπεται εἰς ἀκεταλομάδα. Δι' ὑδρολύσεως τῆς μεθυλο-στρεπτοβιοζαμινο-διμεθυλο-ακετάλης εἰς ζέον πυκνὸν HCl ἔχομεν ἀφ' ἑνὸς μὲν ἀποσύνθεσιν τῆς στρεπτόζης, ἀφ' ἑτέρου δὲ ἀπομόνωσιν, μετὰ τὴν ἀκετυλίωσιν, τοῦ πεντακετυλο-παραγώγου τῆς μεθυλαμινοεξόζης (C<sub>17</sub>H<sub>28</sub>O<sub>10</sub>N).

Ἡ ἔνωση αὐτὴ ὑδρολύεται ἀμέσως πρὸς σάκχαρον τοῦ τύπου:

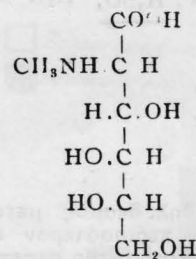


Τὸ νέον τοῦτο σάκχαρον δίδει μίαν φαινυλοζαζόνην, ἡ ὁποία μετατρέπεται εἰς φαινυλοζοτριάζολην τοῦ τύπου:



Τὸ παράγωγον τοῦτο τήκεται εἰς τὴν ἰδίαν θερμοκρασίαν μετὰ τὴν γνωστὴν d-γλυκοζο-φαινυλοζοτριάζολην καὶ ἔχει τὴν αὐτὴν στροφικὴν ἰκανότητα, ἀλλ' ἀντιθέτου σημείου. Δι' ὀξειδώσεως τοῦ νέου σακχάρου μετὰ

ὀξειδίου τοῦ ὑδραργύρου λαμβάνεται ἡ ἔνωση τοῦ τύπου:



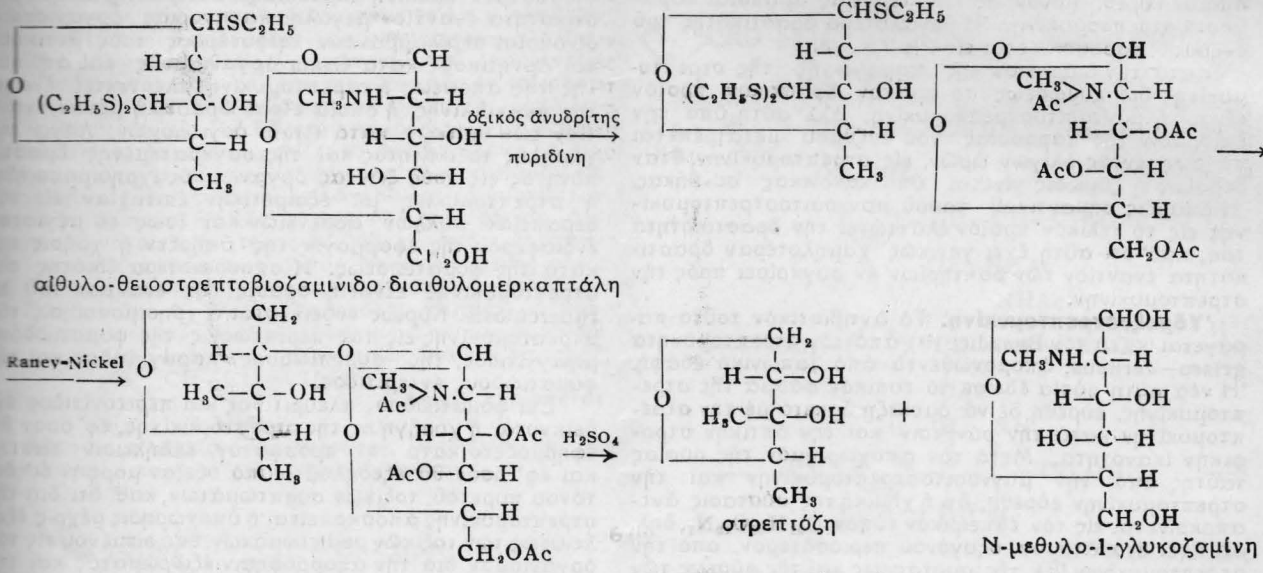
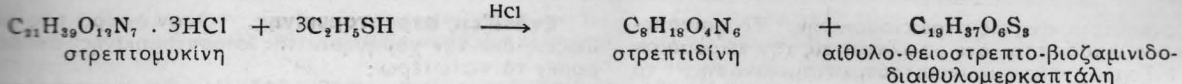
ἡ ὁποία ἔχει τὸ αὐτὸ σ. τ. μετὰ τὸ γνωστὸν Ν-μεθυλο-d-γλυκοζαμινικὸν ὀξύ καὶ τὴν αὐτὴν στροφικὴν ἰκανότητα, ἀλλ' ἀντιθέτου σημείου.

Ἐκ τῶν ἀνωτέρω ἐξάγεται ὅτι τὰ λαμβανόμενα προϊόντα εἶναι σχετικὰ μετὰ τὴν l-γλυκόζη καὶ ὅτι ἡ λαμβανομένη ἐξοζαμίνη εἶναι ἡ Ν-μεθυλο-1-γλυκοζαμίνη.

Ἄλλ' ἡ σπουδαιότερα ἀντίδρασις, ἡ ὁποία συνετέλεσε περισσότερο εἰς τὴν διαπίστωσιν τῆς χημικῆς συντάξεως τῆς στρεπτομυκίνης, εἶναι ἡ ἀντίδρασις ταύτης μετὰ αἰθυλομερκαπτάνην καὶ HCl, ὅτε λαμβάνεται ἡ ἔνωση αἰθυλο-θειοστρεπτοβιοζαμινο-διαιθυλομερκαπτάλη (21). Δι' ἀκετυλίωσεως τῆς ἔνωσεως ταύτης μετὰ ὀξικὸν ἀνυδρίτην εἰς πυριδίνην λαμβάνεται ἡ τετρα-ακετυλοθειοστρεπτοβιοζαμινο-διαιθυλομερκαπτάλη, ἡ ὁποία δι' ὑδρογονώσεως μετὰ καταλύτην Raney-Nickel εἰς αἰθυλικὴν ἀλκοόλην 70% παρέχει τὴν τετρα-ακετυλο-δισ-δεσοξυ-στρεπτοβιοζαμίνην, ἡ ὁποία πάλιν δι' ὑδρολύσεως μετὰ θεικὸν ὀξύ παρέχει μίαν νέαν ἔνωσην χαρακτηρισθεῖσαν ὡς δισ-δεσοξυ-στρεπτόζη καὶ τὴν Ν-μεθυλο-1-γλυκοζαμίνην. Τὰ ἀνωτέρω ἀπεικονίζονται ὑπὸ τῶν τύπων τῶν δημοσιευομένων εἰς τὴν ἀρχὴν τῆς ἐπομένης σελίδος 5.

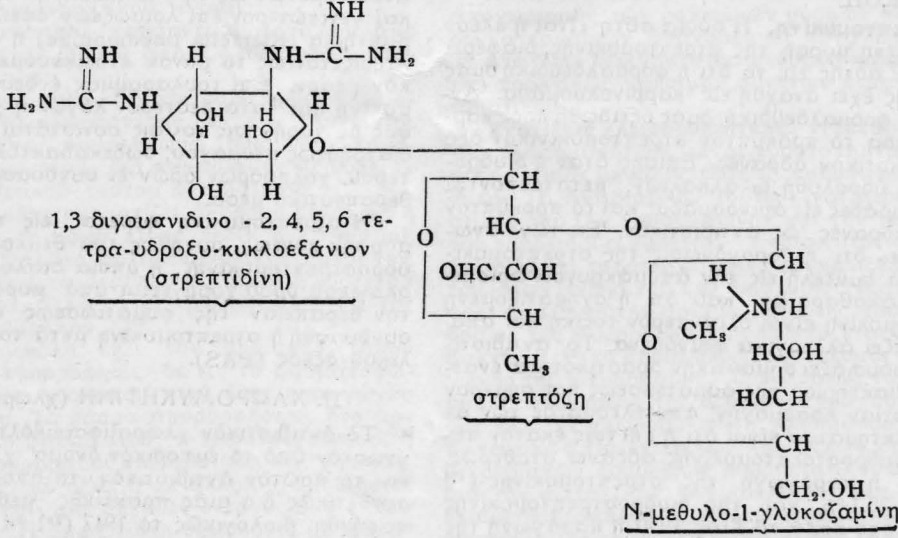
Ἐπομένως ἡ στρεπτοβιοζαμίνη ἀποτελεῖται ἀπὸ στρεπτόζην καὶ ἀπὸ Ν-μεθυλο-1-γλυκοζαμίνην συνδεομένης μεταξὺ τῶν γλυκοζιτικῶς, καθ' ὅτι παρατηρήθη ὅτι ἡ Ν-ἀκετυλο-δισ-δεσοξυ-στρεπτοβιοζαμίνη δὲν ἀνάγει τὸ φελλίγγειον ὕγρον καὶ ἐξ αὐτοῦ ἐξάγεται ὅτι ἡ ἐξοζαμίνη συνδέεται μετὰ τὴν στρεπτόζη διὰ μέσου τοῦ πρώτου ἀτόμου ἀνθρακός τοῦ ἀμινοσακχάρου. Ἐπίσης εὐρέθη ὅτι ἡ τετρα-ακετυλο-δισ-δεσοξυ-στρεπτο-





βιοζαμίνη διαθέτει έν ελεύθερον τριτοταγές υδροξύλιον διά να συνδεθῆ με τό δεύτερον άτομον άνθρακος τῆς στρεπτιδῆς.  
 Διά περισσοτέρας λεπτομερείας δύναται ὁ άναγνώ-

στης να καταφύγη εἰς τήν σχετικὴν βιβλιογραφίαν, πάντως ἐκ τῶν ἐκτεθέντων άνωτέρω προκύπτει ὅτι ὁ πλήρης συντακτικὸς τύπος τῆς στρεπτομυκῆς εἶναι ὁ άκόλουθος:



**σ τ ρ ε π τ ο μ υ κ ῖ ν η**

Ἡ στρεπτομυκίνη δύναται να μετατραπῆ διά καταλυτικῆς υδρογόνωσης εἰς διυδροστρεπτομυκίνη, ἡ ὁποία εὐρίσκει σήμερον εὐρυτάτην χρησιμοποίησιν, διαφέρει δὲ τῆς στρεπτομυκῆς μόνον εἰς τό ὅτι ἡ καρβονυλικὴ ὁμάς τοῦ τμήματος τῆς στρεπτόζης ἔχει άναχθῆ εἰς άλκοολικὴν ὁμάδα. Ἀμφότεραι αἱ ένώσεις αὐταί εἶναι βάσεις, αλλά συνήθως χρησιμοποιοῦνται τὰ άλατα αὐτῶν, ὡς ἡ τριυδροχλωρικὴ καὶ ἡ τριυδροθεικὴ στρεπτομυκίνη. Τά άνιόντα συνδέονται με τὰς δύο  $NH_2$ - ὁμάδας τῆς στρεπτιδῆς καὶ με τὴν  $CH_2NH_2$ - ὁμάδα τῆς N-μεθυλο-1-γλυκοζαμῆς.

**Στρεπτομυκινικά παράγωγα**

**Μαννοσιτοστρεπτομυκίνη** ἡ στρεπτομυκίνη Β. Ἡ οὐσία αὕτη άπαντᾷ συνήθως ὁμοῦ μετὰ τῆς στρεπτο-

μυκῆς, άποχωρίζεται δὲ άπ' αὐτῆς χρωματογραφικῶς καὶ διά χρησιμοποίησεως κατιονανταλλακτικῶν ρητινῶν. Αἱ ιδιότητες τῆς μαννοσιτοστρεπτομυκῆς εἶναι αἱ αὐταί με τὰς τῆς στρεπτομυκῆς, καθ' ὅτι ἡ χημικὴ σύστασις εἶναι ἡ ἰδία, με τὴν διαφοράν ὅτι ἐπί πλέον εἶναι συνδεδεμένη εἰς τόν τύπον τῆς στρεπτομυκῆς ἡ μαννόζη. Οἱ Fried<sup>(29)</sup> καὶ Stavely άπέδειξαν ὅτι δι' άποικοδομήσεως τῆς μαννοσιτοστρεπτομυκῆς λαμβάνεται στρεπτιδίνη, στρεπτοβιοζαμίνη καὶ d - μαννόζη, ἔπισης άπέδειξαν ὅτι ἡ μαννόζη συνδέεται γλυκοζιτικῶς με τὴν στρεπτοβιοζαμίνη, μέσω ἑνός άπό τὰ τρία ἑλεύθερα υδροξύλια τῆς N-μεθυλο-1-γλυκοζαμῆς. Οἱ Perlman<sup>(23)</sup> καὶ Langlykke εὔρον ὅτι ὠρισμένα πλούσια καλλιέργεια τοῦ στρεπτομύκητος griseus δύναται να συντελέσουν, ὡστε να μετατραπῆ ἡ μαν-

νοιστοστρεπτομυκίνη εις στρεπτομυκίνη. Το φαινόμενον τουτο αποδίδεται ότι οφείλεται εις την παρουσίαν ενός ένζυμου, τής μαννοιστοστρεπτομυκινάσης, το όποιον εύρεθη μόνον εις καλλιέργειας αί όποια παράγον στρεπτομυκίνη. Η μεγαλυτέρα δραστικότητα του ένζυμου παρουσιάζεται εις ΡΗ 7,5 - 8.

Κατά την διάρκειαν τής παραγωγής τής στρεπτομυκίνης διά ζυμώσεις το πρώτον δραστικόν προϊόν είναι ή μαννοιστοστρεπτομυκίνη, άλλ' αύτη ύπο την επίδρασιν τής παρουσίας του ένζυμου μετατρέπεται πλήρως, έντός όλίγων ώρων, εις στρεπτομυκίνη, όταν βεβαίως ή ζύμωσις γίνεται ύπο κανονικάς συνθήκας. Η ύπαρξις σημαντικού ποσοδύ μαννοιστοστρεπτομυκίνης εις το τελικόν προϊόν έλαττώνει την δραστικότητα του, καθ' ότι αύτη έχει γενικώς χαμηλοτέραν δραστικότητα έναντίον των βακτηρίων έν συγκρίσει προς την στρεπτομυκίνη.

**Υδροξυστρεπτομυκίνη.** Το αντιβιοτικόν τουτο παράγεται κατά τον Benedict (24) από τον στρεπτομύκητα *griseo-carneus*, απομονωθέντα από Ιαπωνικά έδάφη. Η νέα αύτη ούσία έδωσε το τυπικόν φάσμα τής στρεπτομυκίνης, εύρεθη δέ να όμοιάζει άρκετά με την στρεπτομυκίνη κατά την σύνθεσιν και την όπτικήν στροφικήν Ικανότητα. Μετά τον άποχωρισμόν τής ούσίας ταύτης από την μαννοιστοστρεπτομυκίνη και την στρεπτομυκίνη εύρεθη, ότι ή χημική τής σύστασις άνταποκρίνεται εις τον έμπειρικόν τύπον  $C_{21}H_{39}O_{15}N_7$ , δηλ. ότι έχει ένα άτομον όξυγόνου περισσότερον από την στρεπτομυκίνη. Έκ τής συστάσεως και τής φύσεως των προϊόντων άποικοδομήσεως το αντιβιοτικόν τουτο καλείται ύδροξυστρεπτομυκίνη, καθ' ότι έχει τον αυτόν συντακτικόν τύπον με την στρεπτομυκίνη με την διαφοράν ότι το  $CH_2$  τής στρεπτόζης έχει άντικατασταθί ύπο του  $CH_2OH$ .

**Διυδροστρεπτομυκίνη.** Η ούσία αύτη είναι ή πλέον χρησιμοποιουμένη μορφή τής στρεπτομυκίνης, διαφέρει δέ χημικώς άπ' αύτης εις το ότι ή φορμαλδευδική όμάς τής στρεπτόζης έχει άναχθή εις καρβινολοομάδα. Αντιθέτως εάν ή φορμαλδευδική όμάς όξειδωθί προς καρβοξυλικήν όμάδα το προκύπτον στρεπτομυκινικόν όξύ είναι ως αντιβιοτικόν άδρανές. Επίσης όταν ή διυδροστρεπτομυκίνη ύδρολυθί δι' άλκαλιών, μετατρέπονται αί γουανιδινοομάδες εις άμινοομάδας και το προκύπτον προϊόν είναι άδρανές ως αντιβιοτικόν. Έκ των άνωτέρω προκύπτει ότι ή ύδρογόνωσις τής στρεπτομυκίνης πιθανόν να συντελή εις την άπομάκρυνσιν ώρισμένων τοξικών άκαθαρσιών, καθ' ότι ή σχηματιζομένη διυδροστρεπτομυκίνη είναι όλιγώτερον τοξική και σπανίως παρουσιάζει άλλεργικά φαινόμενα. Το αντιβιοτικόν τουτο παρουσιάζει σημαντικήν δραστικότητα έναντίον του μυκοβακτηρίου τής φυματιώσεως και σήμερα εύρίσκει τεραστίαν έφαρμογήν, άποτέλεσμα δέ των άνωτέρω πλεονεκτημάτων είναι ότι ή επί τοις έκατόν παραγωγή τής διυδροστρεπτομυκίνης αύξάνει σταθερώς. Το έτος 1949 ή παραγωγή τής στρεπτομυκίνης (17) άνήρχετο εις 28,1% και τής διυδροστρεπτομυκίνης εις 71,9%, επίσης κατά το έτος 1950 ή παραγωγή τής διυδροστρεπτομυκίνης έφθασε 78% και το έτος 1951 συνεχίζεται να παράγεται εις 84,1% έναντι 15,9% τής στρεπτομυκίνης. Η στρεπτομυκίνη, και μάλιστα ή χρησιμοποιουμένη εύρύτερον τά τελευταία έτη διυδροστρεπτομυκίνη, δρᾶ θεραπευτικώς επί τής φυματιώδους μηνιγγίτιδος και τής περιτονίτιδος. Ο Dr. Hinshaw (8) ό όποίος ήτο ύπεύθυνος διά τās τελευταίας κλινικάς δοκιμάς προσδιορισμού τής αξίας τής στρεπτομυκίνης εις την φυματιώσιν, αναφέρει ότι: «Η στρεπτομυκίνη είναι το μόνον άποτελεσματικόν φάρμακον εις την περίπτωσιν τής *miliary tuberculosis* και τής φυματιώδους μηνιγγίτιδος και ένῶ δέν θεραπεύει όλας τās περιπτώσεις, έν τούτοις προσφέρει την πρώτην πραγματικήν έλπίδα θεραπείας μιᾶς άσθενείας, ή όποία ήτο προηγουμένως μάλλον θανατηφόρος».

**Ένδείξεις στρεπτομυκίνης.** Όσον άφορᾶ τās ένδείξεις διά την χορήγησιν τής στρεπτομυκίνης αναφέρουν τά κατωτέρω:

Η στρεπτομυκίνη παρουσιάζει αντιβακτηριακήν δραστικότητα έναντίον μεγάλης κατηγορίας όργανισμών, οι όποιοι περιλαμβάνουν άμφοτέρους τούς θετικούς και άρνητικούς κατά Gram όργανισμούς και άπ' αύτης τής άπόψεως ή στρεπτομυκίνη πλεονεκτεί έναντι τής πενικιλίνης, ή όποία είναι δραστική μόνον έναντίον των θετικών κατά Gram όργανισμών. Λόγω τής χαμηλής τοξικότητος και τής συγκρατημένης δραστικότητος εις τούς ζώντας όργανισμούς έχρησιμοποιήθη, ή στρεπτομυκίνη με έξαιρετικήν έπιτυχίαν εις την θεραπείαν πολλών άσθενειών και ὅσως το μέγιστον ένδιαφέρον τής έφαρμογής τής ύπήρξεν ή χρήσις τής κατά τής φυματιώσεως. Η σπουδαιότερα Ιδιότης τής στρεπτομυκίνης είναι ή δράσις τής έναντίον του *M. tuberculosis*. Κυρίως ένδεικνυται ή χρησιμοποιήσις τής στρεπτομυκίνης εις τās περιπτώσεις τής φυματιώδους μηνιγγίτιδος, τής φυματιώδους λαρυγγίτιδος και τής φυματιώδους έντερίτιδος.

Επί φυματιώδους, πλευριτιδος και περιτονίτιδος ένδεικνυται ή χορήγησις τής στρεπτομυκίνης, έφ' όσον θά έφηρμόζετο κατά την πρόσφατον εκδήλωσιν ταύτης και έφ' όσον θά έξεηλοϋτο ύπο όξείαν μορφήν δι' έντόνου πυρετου, τοξικών συμπτωμάτων, καθ' ότι διά τής στρεπτομυκίνης άποσκοπείται ή ύποχώρησις μέχρις έξαλειψεως των τοξικών συμπτωμάτων, έπαφιεμένου εις τον όργανισμόν διά την άπορρόφησιν έξιδρώματος και τήν άποθεραπείαν. Επίσης ένδεικνυται επί λοιμώξεων των ούροφόρων όδων, όφειλομένων εις ειδικά βακτήρια (*pseudomonas aeruginosa*, *escherichia coli*, *proteus vulgaris*) και επί όξείων λοιμώξεων των χοληφόρων όδων, άνθισταμένων εις την πενικιλίνην. Διά την πνευμονίαν και γενικώτερον επί λοιμώξεων όφειλομένων εις ειδικά βακτήρια (*Klarsella pneumoniae*) ή ούσία αύτη χαρακτηρίζεται ως το μόνον ένδεικνυόμενον βιοθεραπευτικόν μέσον. Επί τουλαραιμίας ένδεικνυται ή στρεπτομυκίνη και κατά δεύτερον λόγον ή χρυσομυκίνη, άμεσος δέ χορήγησις ταύτης συνιστάται προκειμένου περι διατήσεως στομάχου, δωδεκαδακτύλου και λοιπού έντέρου, χοληφόρων όδων έν συνδυασμῶ προς άλλα βιοθεραπευτικά μέσα.

Η στρεπτομυκίνη φέρεται εις το έμπόριον ύπο μορφήν κόκκων, συνήθως του θεικου άλατος τής διυδροστρεπτομυκίνης, ή όποία διαλυομένη έντός φυσιολογικού όρου χορηγείται ύπο μορφήν ενέσεως. Διά την θεραπείαν τής φυματιώσεως είναι δυνατόν να συνδυασθί ή στρεπτομυκίνη μετά του *p-άμινοσαλικυλικου* όξέος (PAS).

## II. ΧΛΩΡΟΜΥΚΗΤΙΝΗ (χλωραμφαινικόλη)

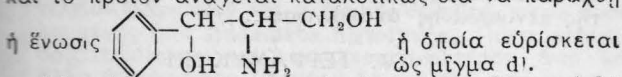
Το αντιβιοτικόν χλωραμφαινικόλη, το όποιον είναι γνωστόν ύπο το έμπορικόν όνομα χλωρομυκητίνη, είναι το πρώτον αντιβιοτικόν το όποιον παρεσκευάσθη συνθετικώς διά μιᾶς πρακτικῆς μεθόδου. Κατ' άρχάς παρήχθη βιολογικώς το 1947 (25) έκ μιᾶς παραλλαγῆς στρεπτομυκήτων, άπομονωθείσης έκ του έδάφους του Καρακά τής Βενεζουέλας, άφού προηγουμένως έξητάσθησαν 6.000 δείγματα έδαφών άπ' όλον τον κόσμον και ή αναζήτησις έπέτυχεν οδηγήσασα τελικώς εις την χλωραμφαινικόλην. Η αναζήτησις και ή παραγωγή του αντιβιοτικου τουτου οφείλεται εις τον Paul R. Burkholder του Πανεπιστημίου τής Yale, ό όποιος έξετάσας χιλιάδας δειγμάτων του έδάφους ύπέδειξεν ώρισμένας καλλιέργειας (π.χ. τον στρεπτομύκητα *Venezuelae*) (26) επί των όποιων άνεπτύχθη ή χλωρομυκητίνη, διά την διεξαγωγήν έντατικής έρεύνης. Ο Bartz έν συνεργασία με τον Ehrlich άπεμόνωσεν ύπο κρυσταλλικήν μορφήν την φυσικήν χλωρομυκητίνην. Έν τῶ μεταξύ άλλουι έρευνηται, χημικοί και μικροβιολόγοι, εις τὰ Έργαστήρια Έρευνών των Parke—Davis, έπραγματο-



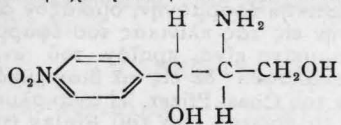
ποίησαν τὸν θρίαμβον τῆς συνθέσεως τοῦ νέου ἀντιβιοτικῆς, ἀπλοποιούντες οὕτω τὴν εἰς μεγάλην κλίμακα παραγωγὴν του.

Βιολογικῶς ἡ χλωραμφαινικόλη παρεσκευάσθη διὰ καλλιέργειας εἰδῶν στρεπτομυκήτων, ὅπως π.χ. τὸν στρεπτομύκητα *lanendulae*, διὰ χρησιμοποίησεως ὡς θρεπτικῶν μέσων γλυκερίνης, μελάσσης καὶ προϊόντων κρέατος (πεπτόνας) μετὰ τὴν τεχνικὴν τῆς ἐν αἰωρήσει ζυμώσεως εἰς 25° C. Τὸ δραστικὸν ὑγρὸν τῆς καλλιέργειας διηθεῖται εἰς ΡΗ 8,5 καὶ ἀναδεύεται μετὰ ὀξικὸν αἰθυλεστέρα, ὁποῖος ἐκχυλίζει τὸ ἀντιβιοτικόν. Τὸ ἐκχύλισμα συμπυκνῶνται καὶ μίγνυται μετὰ πετρέλαιον εἰς ἀναλογίαν ἐνὸς τετάρτου τοῦ ὄγκου καὶ τὸ προκύπτον διάλυμα πλύνεται καλῶς δι' ἄραιο ὄξεος, ὀξίνου ἀνθρακικοῦ νατρίου καὶ τέλος δι' ὕδατος, ὁπότε ξηραίνεται, συμπυκνῶνται καὶ ψύχεται, ἀποχωρίζομένης οὕτω τῆς χλωραμφαινικόλης ὑποκρυσταλλικῆν μορφήν.

Συνθετικῶς ἡ χλωραμφαινικόλη παρασκευάζεται διὰ συμπυκνώσεως βενζαλδεύδης, μετὰ β-νιτροαιθανόλην καὶ τὸ προϊόν ἀνάγεται καταλυτικῶς διὰ νὰ παραχθῇ



Αὕτη ἐν συνεχείᾳ ἀκετυλοῦται, νιγροῦται καὶ δι' ὑδρολύσεως παρέχει μίαν βάσιν τοῦ τύπου:



Δι' ἀναδιάλυσεως τῆς βάσεως ταύτης μετὰ d-καμφοροσουλφονικὸν ὄξύ καὶ δι' ἀντιδράσεως μετὰ διχλωροξικὸν μεθυλεστέρα παράγεται ἡ χλωρομυκητίνη (βλ. κατωτέρω ἐπιβεβαιώσιν συντακτικῆς τύπου).

Δύο ἄλλαι συνθετικαὶ παρασκευαὶ ἀρχίζουσιν ἀπὸ π-νιτροακετοφαινόνης (27) καὶ ἀπὸ α-ἀκυλαμιδο-ακετοφαινόνης.

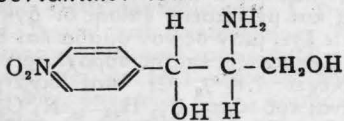
Οἱ Parke-Davis εἶναι οἱ μόνοι παραγωγοὶ χλωρομυκητίνης εἰς μεγάλας ποσότητας εἰς τὴν Ἀμερικὴν. Ἡ χώρα αὕτη ἔχει συμπληρώσει ἤδη νέον ἐργοστάσιον εἰς Holland, Mich. διὰ παρασκευὴν εἰς εὐρείαν κλίμακα τοῦ συνθετικοῦ τούτου ἀντιβιοτικῆς.

Ἡ χλωραμφαινικόλη σχηματίζει ἀχρόους βελόνες, ἡ διαλυτότης δὲ εἰς τὸ ὕδωρ εἶναι περίπου 2,5 mg/ml, ἀλλὰ εἶναι πολὺ διαλυτὴ εἰς τὴν αἰθυλικὴν ἀλκοόλην.

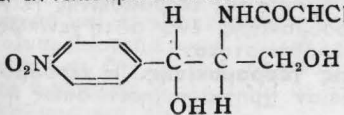
Ἐπίσης εἶναι ἀρκετὰ σταθερὰ εἰς ὄξινα ἢ οὐδέτερα ὕδατικά διαλύματα, ἀλλὰ χάνει τὴν δραστικότητά της εἰς ἀλκαλικὸν περιβάλλον.

Ἡ χλωραμφαινικόλη ἔχει τὸν μοριακὸν τύπον C<sub>11</sub>H<sub>12</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>, ἡ ἀπορρόφησις δὲ εἰς τὸ φασματοφωτόμετρον ἔδειξεν ὅτι πρόκειται περὶ ἐνὸς παραγώγου τοῦ νιτροβενζολίου. Τὸ φάσμα ἀπορροφῆσεως ἦτο ἀρκετὰ ὅμοιον μετὰ τὸ φάσμα τοῦ π-νιτροτολουολίου, ἡ ὕπαρξις δὲ τῆς νιτροομάδος ἐπιβεβαιώθη καὶ χημικῶς.

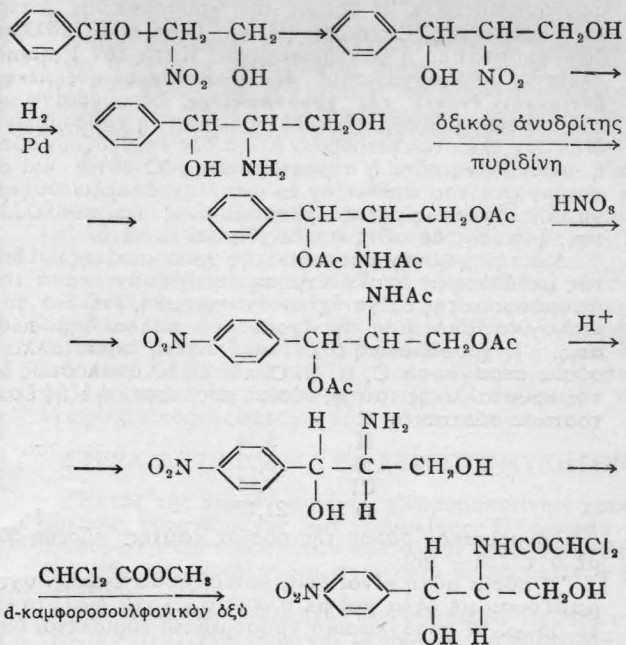
Δι' ὑδρολύσεως μετὰ ὀξέα ἢ μετὰ ἀλκάλια ἀποδίδεται διχλωροξικὸν ὄξύ καὶ μίαν ὀπτικῶς ἄνεργον βάσιν τοῦ τύπου C<sub>8</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>. Ἡ βάσις αὕτη ὀξειδοῦται μετὰ ὑπερωξικὸν ὄξύ πρὸς ἀμμωνίαν, φορμαλδεύδην καὶ π-νιτροβενζαλδεύδην, οὕτω δὲ ἀποδεικνύεται ὅτι αὕτη ἔχει τὸν συντακτικὸν τύπον:



Ἡ χλωραμφαινικόλη ἀπὸ τὰς ιδιότητας καὶ τὰς ἀντιδράσεις της ἀναγνωρίζεται ὡς ἡ d(-) θρεο-2-διχλωρο-ακεταμιδο-1-π-νιτροφαινόλη (28) ἡ ὁποία ἀνταποκρίνεται εἰς τὸν συντακτικὸν τύπον



Ὁ συντακτικὸς τύπος τῆς χλωραμφαινικόλης ἐπιβεβαιοῦται ἐπίσης διὰ τῆς ἀκολουθοῦσας συνθέσεως, ἡ ὁποία ἀρχίζει ἀπὸ βενζαλδεύδην καὶ β-νιτροαιθανόλην (29, 30):



Κατὰ τὴν πορείαν τῆς ἀνωτέρω μεθόδου γίνεται ἀποχωρισμὸς τῶν ρακεμικῶν μορφῶν καὶ διὰ περαιτέρω κατεργασίῶν φθάνομεν εἰς τὴν χλωραμφαινικόλην. Ἡ ἀνωτέρω περιγραφείσα μέθοδος παριστᾷ τὴν πρῶτην πρακτικῶς χρήσιμον σύνθεσιν ἐνὸς σπουδαίου ἀντιβιοτικῆς.

**Ἐνδείξεις χλωρομυκητίνης.** Ἡ ἔκτασις τῆς δράσεως τῆς χλωρομυκητίνης εἶναι εὐρυτάτη, ἐμποδίζουσα τὴν αὐξήσιν μίᾳς μεγάλης τάξεως παθογόνων μικροοργανισμῶν. Τὸ ἀντιβιοτικὸν τοῦτο εἶναι περισσότερο δραστικὸν ἀπὸ τὴν χρυσομυκίνη καὶ τὴν τετραμυκίνη ἐπὶ τοῦ τυφοειδοῦς πυρετοῦ. Ἐνδείκνυται κατ' ἀπόλυτον ἐκλογὴν ἐπὶ τυφοπαρουσιῶν λοιμώξεων καὶ ἐπὶ ρικετσιώσεων (ἐνδημικῶν καὶ ἐπιδημικῶν ἐξανθηματικῶν τύφος) εἰς τὴν αὐτὴν μοῖραν μετὰ τῆς χρυσομυκίνης. Ἡ δράσις τῆς χλωρομυκητίνης ἐμποδίζεται ὅταν ὑπάρχουν βακτήρια (23) τὰ ὁποῖα περιέχουν ἐνζύμα, π.χ. λόγω ἀναγωγῆς τῆς νιτροομάδος, ὑδρολύσεως τοῦ ἀμιδικοῦ δεσμοῦ, ὀξειδώσεως τῆς δευτεροταγοῦς ὑδροξυμικῆς ομάδος κλπ. Ἡ χλωρομυκητίνη χρησιμοποιεῖται ἐπίσης θεραπευτικῶς ἐπὶ ἐντερικῶν λοιμώξεων, βρουκελλώσεων, μικροβιακῶν λοιμώξεων οὐροποιητικοῦ συστήματος καὶ διὰ τὴν ψιττάκωσιν, τὸν κοκκύτην κλπ. Παρουσιάζει ἐξαιρέτα θεραπευτικὰ ἀποτελέσματα εἰς περιστατικά ἐξανθηματικῶν καὶ κοιλιακῶν τύφου. Εὐρέθῃ ὅτι τὸ ἀντιβιοτικὸν τοῦτο εἶναι 7 ἕως 36 φορές δραστικώτερον τῆς πενικιλίνης καὶ 2 ἕως 10 φορές δραστικώτερον τῆς στρεπτομυκίνης ἐναντίον τῶν μικροοργανισμῶν ὀρισμένων φυλῶν ἀνθισταμένων εἰς ἄλλα ἀντιβιοτικά. Χορηγεῖται διὰ τοῦ στόματος.

### III. ΧΡΥΣΟΜΥΚΙΝΗ

Ἡ οὐσία αὕτη κατὰ τὰ τελευταῖα ἔτη κατέστη τὸ πλέον χρησιμοποιούμενον ἐκ τῶν νεωτέρων ἀντιβιοτικῶν, ὀλίγοι δὲ θεραπευτικοὶ παράγοντες ἐπρόκαλσαν τόσον ἐνδιαφέρον ὅσον ἡ χρυσομυκίνη (aureomycin), τὸ χρυσομυκίνη τοῦτο ἀντιβιοτικὸν τοῦ ὁποῖου ἡ ἀνακάλυψις ἀποτελεῖ ἓνα ἐκ τῶν μεγαλυτέρων σταθμῶν τῆς ἱστορίας τῆς καταπολεμήσεως τῶν λοιμωδῶν νόσων. Ὁ Β. Μ. Duggar (24) ἀνήγγειλεν πρῶτος τὸ 1948 τὴν ὑπὸ τῶν ἐρευνητῶν τῶν ἐργαστηρίων Lederle τῆς American

Cyanamid Company, παραγωγή της χρυσομυκίνης εκ του *στρεπτομύκητος aureofaciens*. Η ανακάλυψις αυτή προήλθεν ως αποτέλεσμα συστηματικής μελέτης πολλών μικροοργανισμών του έδαφους ως πηγής χρήσιμων αντιβιοτικών. Η δράσις της χρυσομυκίνης κατά τους έρευνητάς Chandler<sup>(82)</sup> και Bliss είναι μάλλον βακτηριοστατική ή βακτηριοκτόνος. Κατά τόν Finland πλείστοι μικροοργανισμοί *δέν αναπτύσσουν ηύξημένη αντίστασιν έναντι της χρυσομυκίνης*, ως συμβαίνει με την στρεπτομυκίνη, είναι δέ δραστική ή χρυσομυκίνη έναντιον πλείστων μικροβίων άτινα δέν έπηρεάζουν ούτε ή πενικιλίνη ούτε ή στρεπτομυκίνη. Ο Price και οι συνεργάται του απέδειξαν *in vitro* την ύπαρξιν συνεργητικής δράσεως μεταξύ χρυσομυκίνης και πενικιλίνης, ή ιδιότης δέ αυτή απέδειχθη και *in vivo*.

Διά την χημικήν σύστασιν της χρυσομυκίνης και διά τας μεθόδους αί όποιαί έχρησιμοποιήθησαν κατά την άπομόνωσιν της όλίγα έχουν ανακοινωθή, ενώ διά τας βιολογικάς ιδιότητάς της έχουν γίνει πολλά δημοσιεύσεις. Η χρυσομυκίνη<sup>(83)</sup> είναι κιτρίνη κρυσταλλική ούσια περιέχουσα C, H, N, Cl και O, δι' αναλύσεως δέ της κρυσταλλικής ταύτης ούσιας προέκυψεν ή έξής έκαστοιχία σύστασις:

C	54,56
H	5,34
N	5,77
Cl	7,16
O	21,17

Τό μοριακόν βάρος της ούσιας ταύτης εύρέθη 508 με σ τ. 168 — 169.

Η ούσια αυτή είναι έπαμφοτερίζουσα ένωσις, σχηματίζουσα με όξέα και με άλκάλια άλατα διαλυτά εις τό ύδωρ. Η ύδροχλωρική χρυσομυκίνη εύρίσκεται υπό μορφήν κιτρίνων ρομβοειδών κρυστάλλων, είναι διαλυτή εις τό ύδωρ, την μεθυλικήν άλκοόλην και την άκετόνην. Είναι σταθερά εις PH 2,5, ενώ καθίσταται άσταθής εις άνωτερον του PH 7.

Η μικρά διαλυτότης της χρυσομυκίνης εις τό ύδωρ, ενώ τά άλατά της διαλύονται άρκετά, και ή συγγενεία της πρός τους εύρωτομύκητας από τους όποιους παράγεται, ήμπίδιον κατ' άρχάς νά τελειοποιηθή ή μέθοδος παραγωγής της. Τό μεγαλύτερον άπ' όλα έμπόδιον, κατά τους έρευνητάς των έργαστηρίων Lederle, ύπήρξεν ή άπομάκρυνσις των μικρών ποσοτήτων ξένων ούσιων, ως π.χ. της βιταμίνης B<sub>12</sub>.

Τά έργαστήρια Lederle παράγουν την χρυσομυκίνην διά της τεχνικής της έν αιώρησις ζυμώσεως εις κινουμένης φιάλας και χρησιμοποιούν ως θρεπτικά μέσα *corn steep liquor*, καλαμοσάκχαρον και διάφορα άνόργανα άλατα με εύνοϊκόν PH 6,2. Εις τά δοχεία ζυμώσεως προστίθενται επίσης διάφοροι ούσαι διά τόν άπαιτούμενον διά την χρυσομυκίνην άνθρακα και τό άζωτον. Ο έμβολιασμός γίνεται με αιώρημα σπορίων και άφίεται νά παραμείνη επί 24—36 ώρας εις θερμοκρασίαν 28° C. Τό λαμβανόμενον άπό τά δοχεία ζυμώσεως ύγρον διηθείται και έίτα διέρχεται διά στήλης ένεργου άνθρακος, όξειδίου του άργιλίου και μαγνησίου και πλύνεται δι' ύδατος και άκετόνης. Περαιτέρω καθαρίζεται χρωματογραφικώς και τέλος ξηραίνεται έν κενώ. Τό λαμβανόμενον προϊόν έκχυλίζεται με διάφορα διαλυτικά μέσα, ως όξικόν οϊθυλεστέρα, η-βουτυλικήν άλκοόλην, τό δέ έκχύλισμα πλύνεται δι' ύδατος και συμπυκνώνεται έν κενώ εις τό συμπυκνωθέν προστίθεται άπόλυτος αιθήρ, ότε καθιζάνει ή χρυσομυκίνη, ή όποία πλύνεται δι' αιθήρος, ξηραίνεται, διαλύεται εις ύδωρ και με ύδροχλωρικόν όξύ ρυθμίζεται τό PH εις 2—3.

**Ένδείξεις χρυσομυκίνης.** Τό βιοθεραπευτικόν τουτό μέσον είναι τό μόνον ένδεικνυόμενον εις την άτυπον πνευμονίαν (πνευμονία εκ διηθητου Ιου). Η χρυσομυκίνη είναι δραστική έναντιον άμφοτέρων των θετικων και άρνητικων κατά Gram οργανισμων και παρουσιάζει πεδίοθ θεραπευτικής δράσεως έξαιρετικώς εύρύ. Εύρέθη άποτελεσματική έναντιον λοιμώξεων εκ σταφυλοκόκκων και στρεπτοκόκκων άνθισταμένων εις την πενικιλίνη και τά σουλφοναμίδια.

Η χρυσομυκίνη όμοιάζει με την χλωρομυκίνην εις τας φαρμακολογικάς αυτής ιδιότητάς, φέρεται δέ υπό διαφόρους μορφάς, ως κάψουλες, άλοιφή, δισκία, ύγρον και χρησιμοποιείται άναλόγως της περιπτώσεως και υπό την παρακολούθησιν Ιατρού. Η συνήθης ήμερησία δόσις της ύδροχλωρικής χρυσομυκίνης είναι 25—50 mg/kg του βάρους του σώματος ήτοι 2 έως 4 γραμ. ήμερησίως. Φαίνεται πιθανόν ότι ή χρυσομυκίνη θά άποδειχθή χρήσιμος εις την θεράπειαν της άμοιβαδώσεως. Η έπιτυχής δράσις ταύτης επί της *Endameba histolytica* ώδήγησεν εις την χρησιμοποίησιν της διά την θεράπειαν της άμοιβαδώσεως των εντέρων.

Η θεράπεια του μελιταίου πυρετου, της τουλαραιμίας, του κοκκύτου και της άμοιβαδώσεως είναι χημειοθεραπευτικοί άθλοι της χρυσομυκίνης οι όποιοι διήγειρον παντού τό μέγιστον ένδιαφέρον μεταξύ των Ιατρικων κύκλων όλου του κόσμου πιστεύεται ότι κατά τό προσεχές έτος θά ίδουν τό φώς πολλai δημοσιεύσεις, αί όποιαί θά συναγωνισθούν εις ένδιαφέρον και πιθανόν νά υπερβάλλουν εις άγγον τας πρώτας επί της πενικιλίνης ανακοινώσεως.

#### IV. ΤΕΡΡΑΜΥΚΙΝΗ

Τό νέον τουτό αντιβιοτικόν εύρίσκει σήμεραν μεγάλην θεράπευτικήν έφαρμογήν, όμοιάζον άρκετά με την χρυσομυκίνην εις τας κλινικάς του έφαρμογάς.

Η τερραμυκίνη είναι προϊόν του *στρεπτομύκητος rimosus*, άνεκαλύφθη δέ εις τά βιοχημικά έρευνητικά έργαστήρια του Chas. Pfizer. Η ανακάλυψις αυτή, άνακοινωθείσα τό πρώτον υπό του Finlay<sup>(84)</sup>, ήτο άποτελεσμα έκτενοϋς προγράμματος έρευνών επί των μικροοργανισμών εκείνων, οι όποιοι εύρέθησαν εις έδαφη συλλεγμένα από όλα τά μέρη του κόσμου. Κατά την διάρκειαν των έρευνών έξητάσθησαν περισσότερα από 100.000 δείγματα έδαφών διά την δυνατότητα της αντιβιοτικής των δράσεως και τελικώς εύρέθη ότι ό στρεπτομύκης *rimosus* δύναται νά χρησιμοποιηθή διά την παραγωγήν ένός νέου αντιβιοτικού, της τερραμυκίνης. Η μέθοδος παραγωγής ταύτης δέν έχει λεπτομερώς ανακοινωθή, πάντως είναι γνωστόν ότι περιλαμβάνει μίαν άναερόβιον έν σίωρήσει μέθοδον ζυμώσεως. Η άνάκτησις και ό καθαρισμός του αντιβιοτικού πιστεύεται ότι είναι έντελώς όμοια με εκείνας τας μεθόδους αί όποιαί χρησιμοποιούνται διά την πενικιλίνην και την στρεπτομυκίνην, άναφέρεται δέ ότι χρησιμοποιείται ή βουτυλική άλκοόλη ως τό καλύτερον μέσον έκχυλίσεως. Τό αντιβιοτικόν, μετά την συμπύκνωσιν της βουτυλικής άλκοόλης έν κενώ, έκχυλίζεται με άραιόν όξύ (N/10 HCl) από τό όποιον λαμβάνεται ως καστανό-χρους κόνις. Η έκχύλισις με βουτυλικήν άλκοόλην και έίτα με άραιόν όξύ επαναλαμβάνεται και διά συμπυκνώσεως του όξίνου διαλύματος άποχωρίζεται ή τερραμυκίνη ως κρυσταλλικόν ύδροχλωρικόν άλας. Δι' ύδατικό διαλύματος ή ύδροχλωρική τερραμυκίνη μετατρέπεται, κατόπιν έξουδετερώσεως, εις τόν διυδρίτην της τερραμυκίνης, ό όποιος δι' αναλύσεως δίδει την σύνθεσιν C=53,05, H=5,91, N=5,64 και O=35,4 και φαίνεται νά άνταποκρίνεται εις τόν μοριακόν τύπον<sup>(85)</sup> C<sub>22</sub> H<sub>24-28</sub> N<sub>2</sub> O<sub>9</sub> · 2H<sub>2</sub>O. Η ένωσις αυτή είναι έπαμφοτερίζουσα, καθ' ότι σχηματίζει άλατα κρυσταλλικά με όξέα και με βάσεις, επίσης δι' όγκομετρήσεως εύρίσκεται ότι έχει μίαν δξινον ομάδα και δύο άλκαλικάς ομάδας. Σχηματίζει επίσης ύδροχλωρικόν άλας τό όποιον είναι του τύπου C<sub>22</sub> H<sub>22-24</sub> N<sub>2</sub> O<sub>9</sub> Na<sub>2</sub> · 2H<sub>2</sub>O. Αι ένώσεις αΰται έχουν μεγαλύτεραν διαλυτότητα εις τό ύδωρ από κάθε άλλην μορφήν. Έπίσης είναι διαλυτά εις την άκετόνην, μεθυλικήν άλκοόλην, αιθυλικήν άλκοόλην και άλλα πολικά διαλυτικά μέσα. Η αντιβακτηριακή δράσις της τερραμυκίνης είναι όμοία με την της χρυσομυκίνης, ενώ αυτή γενικώς δεικνύει μεγαλύτεραν δραστικότητα.

**Ένδείξεις τερραμυκίνης.** Η τερραμυκίνη φαίνεται νά έχη εύρείαν χρησιμοποίησιν, όπως ή χρυσομυκίνη



και η χλωρομυκίνη. Καίτοι το αντιβιοτικό αυτό είναι από τα προσφάτως εύρεθέντα, εν τούτοις αι ιατρικαι δοκιμαί απέδειξαν ότι πρόκειται περί εξαιρετικού φαρμάκου, ομοιάζοντος αρκετά με την χρυσομυκίνη εις τας εφαρμογάς του. Είναι σχεδόν το καλύτερον φάρμακον εις την θεραπείαν των μολύνσεων του ουροποιητικού συστήματος, δηλ. δρᾶ ἐναντίον του *Proteus vulgaris*. Έχρησιμοποιήθη με έπιτυχίαν επί πνευμονικών παθήσεων, βρουκελλώσεων, νόσων εκ ρικετσιών, εις τον κοκκίην κλπ.

Διά τας παθήσεις των οφθαλμών χρησιμοποιείται ρυθμισμένον Ισοτονικόν διάλυμα τετραμυκίνης συγκεντρώσεως 5 mg/cm<sup>3</sup> και διά το δέρμα χρησιμοποιείται αλοιφή περιέχουσα 30 mg/gr. Η τετραμυκίνη χορηγείται ήμερησίως εις 50 — 100 mg/kg του βάρους του σώματος, δηλ. 4 — 6 γρ. ήμερησίως και εις δόσεις ανά 4 — 6 ώρας. Όταν η μόλυνσις περιορισθῆ έλαττοῦται η δόσις εις 2 γρ. ήμερησίως. Συγκριτικαί μελέται με άλλα φάρμακα απέδειξαν ότι η τετραμυκίνη αποτελεί τέλειον φάρμακον επί έντερικῆς αμοιβαδώσεως προκαλουμένης υπό *Endameba histolytica*. Πιστεύεται ότι δρᾶ ταχύτερον και αποτελεσματικώτερον από κάθε άλλο αντιβιοτικόν, υπερέχει δε και τῆς χρησιμοποιουμένης διά τον αυτόν σκοπόν χρυσομυκίνης. Επί αμοιβαδώσεως ένδεικνυται 2 γρ. τετραμυκίνης ήμερησίως και επί 10 ήμέρας.

## V. ΝΕΟΜΥΚΙΝΗ

Μετά την ανακάλυψιν τῆς στρεπτομυκίνης ο Waksman και οι συνεργάται αὐτοῦ έσυνέχισαν τας έρεῦνας των διά νέα αντιβιοτικά, ιδιαίτερα δε προσοχή έδόθη ίνα εύρεθούν αντιβιοτικά τὰ όποια να είναι δραστικά έναντίον των βακτηρίων ένεινων, τὰ όποια δέν έπηρεάζονται από την στρεπτομυκίνη, όπως π. χ. το *mycobacterium* τῆς φυματιώσεως.

Αποτέλεσμα τῆς έκτενουδς ταύτης έρεῦνης υπῆρξεν η απομόνωσις, από το έδαφος, του *στρεπτομύκητος fradiae*, από τον όποιον λαμβάνεται δραστική ούσια χαρακτηρισθεΐσα το 1949 υπό των Waksman και Lechevalier<sup>(85)</sup> ως νεομυκίνη. Η ούσια αὐτή παρήχθη διά καλλιεργείας των μικροοργανισμών εις υπόστρωμα περιέχον πεπτόνην, γλυκόζην και εκχύλισμα κρέατος, το λαμβανόμενον δε υγρόν συμπυκνύται, απορροφᾶται δι' ένεργου άνθρακος και κατεργάζεται διά μεθυλικῆς αλκοόλης 50% περιεχοῦσης 0,05N HCl. Η προκύπτουσα υδροχλωρική νεομυκίνη καταβυθίζεται ως πικρόν έλας και η αναγεννωμένη υδροχλωρική τοιαύτη καθαρίζεται περαιτέρω χρωματογραφικῶς.

Απεδείχθη δι' ειδικῆς έπεξεργασίας ότι το λαμβανόμενον προϊόν περιέχει τρία αντιβιοτικά (σύμπλοκος νεομυκίνη) και ότι τὰ συστατικά του διέφερον από την στρεπτομυκίνη. Διά καθαρισμοῦ του προϊόντος έπετεύχθη εις τὰ Έργαστήρια του Merck Co. η απομόνωσις του ένός συστατικού εις καθαράν κατάστασιν, το όποιον εκλήθη νεομυκίνη Α<sup>(86)</sup>. Επίσης έρευναί επί τῆς συμπλόκου νεομυκίνης, γενόμεναι εις τὰ έργαστήρια του Chas. Pfizer, κατέληξαν εις την απομόνωσιν του κρυσταλλικοῦ έλατος ένός αντιβιοτικοῦ, το όποιον διαφέρει από την νεομυκίνη Α και καλεΐται νεομυκίνη Β<sup>(87)</sup>. Οι έρευνηταί J. Dutcher, N. Hosansky, M. Donin και Wintersteiner<sup>(88)</sup> αναφέρουν ότι διά χρωματογραφικοῦ καθορισμοῦ του συμπλόκου αντιβιοτικοῦ του δι' HCl έλατος τῆς νεομυκίνης εις CH<sub>2</sub>OH 80% υπεράνω Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, λαμβάνονται δύο δραστικά ούσια, αΙ νεομυκίνας Β και C.

Γενικῶς η νεομυκίνη είναι έντελῶς διάφορος τῆς χλωρομυκίνης, τῆς χρυσομυκίνης και τῆς τετραμυκίνης, δύναται όμως να συγκριθῆ με την στρεπτομυκίνη, καίτοι αι δύο αὐται ούσια διακρίνονται εύκόλως από τας χημικὰς και αντιβακτηριακὰς ιδιότητας. Η νεομυκίνη είναι βασική ένωσις, διαλυτή εις το ύδωρ, όλιγον διαλυτή εις CH<sub>2</sub>OH και αδιάλυτος εις τὰ άλλα οργανικά διαλυτικά, διατηρεΐται δε σταθερά εις οὔδετερον διάλυμα και εις ΡΗ 2.

Εν τῶν ἄλλων τῶν αντιβιοτικῶν οφθαλμικῶν αλοιφῶν, υπερέχει τῆς στρεπτομυκίνης και χρήσιμον εις την θεραπείαν των περιπτώσεων εκείνων όπου δέν δρᾶ η στρεπτομυκίνη.

Λίαν ένδιαφέρον χαρακτηριστικόν τῆς νεομυκίνης είναι η μεγάλη δραστικότητα αὐτῆς in vitro έναντίον μερικῶν φυλῶν, ως του *proteus* και *pseudomonas*, αφοῦ φαίνεται να είναι το μόνον γνωστόν αντιβιοτικόν με επίδρασιν επ' άμοφότερων των όργανισμῶν τούτων.

**Ένδείξεις νεομυκίνης.** Η νεομυκίνη είναι δραστική in vitro έναντίον μεγάλης ποικιλίας θετικῶν και άρνητικῶν κατά Gram όργανισμῶν, μεταξύ των όποιων και το *mycobacterium* φυματιώσεως. Χρησιμοποιεΐται εις περιπτώσεις μολύνσεων, προκαλουμένης υπό όργανισμῶν άνθισταμένων εις άλλα αντιβιοτικά και πρακτικῶς εύρίσκει χρησιμοποιήσιν εις την θεραπείαν των μολύνσεων των ουροφόρων οδῶν. Επί έφήβων ένδεικνυται κατά μέσον όρον 100.0.0 μονάδες ανά 6 ώρας διά 4 δόσεις. Μίγμα βασιτρακίνης και νεομυκίνης, γνωστόν ως «neobacin», έχρησιμοποίηθη εις την θεραπείαν των έντερικῶν λοιμώξεων με καλά αποτελέσματα.

## ΕΤΕΡΑ ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΑ ΕΚ ΣΤΡΕΠΤΟΜΥΚΗΤΩΝ

Έκτός τῆς στρεπτομυκίνης, χλωρομυκίνης, χρυσομυκίνης, τετραμυκίνης και νεομυκίνης, έλήφθησαν εκ διαφόρων στρεπτομυκῆτων και άλλα αντιβιοτικά ούσια<sup>(89)</sup>, παρουσιάζουσαι σχετικῶς περιορισμένον ένδιαφέρον.

Έκ τούτων η *άκτιδιόνη*, περιγραφείσα το 1946 υπό των Whiffen, Bohonos και Emerson, άπεμονώθη το 1947 υπό των Leach, Ford και Whiffen. Αὐτη φέρεται υπό το όνομα «acti-dione» εκ του *actinomycete* και *diketone*, παραγομένη εκ τῆς παραλλαγῆς του στρεπτομύκητος *griseus*, η όποια παράγει την στρεπτομυκίνη. Η *στρεπτομυκίνη* άνευρέθη υπό των Schatz και Waksman το 1944 και άπεμονώθη μαζί με άλλα αντιβιοτικά το 1946, ένῶ εις κρυσταλλικήν μορφήν έλήφθη το 1949, παραγομένη εκ του στρεπτομύκητος *griseus*.

Επίσης εκ του στρεπτομύκητος *griseus* παράγεται η *γκρεισίνη*, η όποια άνεκοινώθη το πρώτον υπό των Reynolds, Schatz και Waksman. Έτερον αντιβιοτικόν είναι η *στρεπτοθρεκίνη*, των όποιων περιεγραψαν το πρώτον οι Waksman, Woodruff και Horning το 1941<sup>(90)</sup>. Αὐτη παράγεται εκ των στρεπτομυκῆτων *lavendulae* και από άλλα είδη στρεπτομυκῆτων. Η αντιβιοτική δραστικότητα ταύτης έναντίον των θετικῶν και άρνητικῶν κατά Gram όργανισμῶν είναι πολύ μικρότερα τῆς στρεπτομυκίνης. Η *λαβεντουλίνη* άνευρέθη το 1946 υπό των Kelner, Junowicz—Kocholaty και Morton. Αὐτη παράγεται εκ διαφόρων στρεπτομυκῆτων παρομοίων με τούς στρεπτομύκητας *lavendulae*. Η *βορρελιδίνη* άνεκαλύφθη το 1949 υπό των Berger και Goldberg. Αὐτη παράγεται εκ του στρεπτομύκητος *roschei*. Ούσια παρόμοια με την βορρελιδίνη άνιχνεύονται εις την άκάθαρτον πενικιλλίνην. Η *μυκητίνη* άνεκοινώθη το 1944 υπό των Fainshmidt και Korieniaiko, παράγεται δε εκ του στρεπτομύκητος *violaceus*. Η *άκτινομυκητίνη* άνευρέθη το πρώτον το έτος 1944 υπό του Welsch και παράγεται εκ του στρεπτομύκητος *albus*. Έτερον αντιβιοτικόν είναι η *άκτινομυκίνη* η όποια άνεκοινώθη το 1940 υπό του Waksman και Woodruff. Αὐτη παράγεται κυρίως εκ του στρεπτομύκητος *antibioticus*. Αρχικῶς έπιστεύετο ότι η άκτινομυκίνη συνίστατο εκ δύο συστατικῶν, Α και Β, άργότερον όμως άπεδείχθη ότι η άκτινομυκίνη Β δέν έχει αντιβιοτικήν Ικανότητα. Το έτος 1947 άνευρέθη η *άκτινομυκίνη* Α υπό των Lehen και Keitt. Αὐτη παράγεται εκ διαφόρων ειδῶν στρεπτομυκῆτων, καλεΐται δε άκτινομυκίνη λόγω των μυκητοκτόνων Ιδιοτήτων τῆς. Αν και άκτινομυκίνη Β κλπ. δέν έχει ακόμη περιγραφή, υπάρχουν ένδείξεις ότι το άκατέργαστον προϊόν περιέχει και άλλας αντιβιοτικές ούσιας. Η *άκτινοουβίνη* περιεγράφη το 1946 υπό των Kelner, Junowicz — Kocholaty και

Morton. Αύτη παράγεται εκ διαφόρων ακτινομυκήτων, καλείται δε ακτινορρομβίνη λόγω του χαρακτηριστικού έρυθρου μυκηλίου. Έκ διαφόρων επίσης ειδών στρεπτομυκήτων άπεμονώθη ή *στρεπτινη*, ή *στρεπτολίνη*, καθώς και ή *ξανθομυκίνη*, ή όποια περιλαμβάνει Α και Β ξανθομυκίνη.

#### ΤΟ ΜΕΛΛΟΝ ΤΩΝ ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΩΝ

Η χρησιμοποίησις των αντιβιοτικών ως χημειοθεραπευτικών μέσων εις την θεραπείαν των εκ μολύνσεων άσθενειών έδωσεν εις τους Ιατρούς νέα και ισχυρά όπλα. Υπολογίζεται π.χ. ότι τα αντιβιοτικά δύνανται να χρησιμοποιηθούν με έξαιρετικά αποτελέσματα εις 30—50% των συνήθων περιπτώσεων που παρουσιάζονται εις τους Ιατρούς. Ταύτα συνετέλεσαν ώστε να ελπίζωμεν ότι θα άνακαλυφθούν νέα αντιβιοτικά τα όποια θα χρησιμοποιηθούν εις την θεραπείαν των μη έλεγχομένων μέχρι σήμερα άσθενειών. Ούδεις έπιστήμων δύνανται πλέον να άμφισβητήση ότι σήμερα τα αντιβιοτικά, αι βιταμίναι και αι όρμόνοι συνιστούν τα σημαντικώτερα θεραπευτικά μέσα δια τα όποια ή έπιστήμη δύνανται να προείπη ότι θα παίξουν άποφασιστικόν ρόλον δια την ύγειαν και τó μέλλον της άνθρωπότητος. Ο Ιατρός έχει πλέον την δυνατότητα να εκλέξη, μεταξύ πολλών, τó αντιβιοτικόν εκείνο τó όποιον θα είναι τó πλέον δραστικόν δια την θεραπείαν τού άσθενούς του. Τα καλά αντιβιοτικά έχουν μεγάλο αντίβακτηριακόν πεδίον, επί πλέον όμως καθ' ένα από αυτά έχει μίαν χαρακτηριστικήν εκλεκτικότητα δι' ώρισμένους όργανισμούς που προκαλούν άσθενείας, π.χ. ή πενικιλίνη έξασκει μεγάλην αντίβακτηριακήν δράσιν έναντιόν ώρισμένων βακτηρίων πνευμονίας, ή στρεπτομυκίνη δι' ώρισμένας μορφάς φυματώσεως, ή χλωρομυκίνη δια τόν τυφοειδή πυρετόν, ή χρυσομυκίνη και ή τετραμυκίνη δι' ώρισμένας μολύνσεις προερχόμενας εκ διηθητών ιών και πρωτοζώων.

Κάθε νέον αντιβιοτικόν, πριν διατεθή έλευθέρως εις τους Ιατρούς, ύφίσταται συστηματικόν χημικόν και βιολογικόν έλεγχον. Πολλοί εκ των ζητουμένων ιδιοτήτων από ένα χημειοθεραπευτικόν μέσον καθίστανται γνωσταί και προσδιορίζονται ήδη εις τó έργαστήριον. Η άξια όμως ένός νέου αντιβιοτικού, καθώς και ή φαρμακολογική συμπεριφορά του, δέν δύνανται πάντοτε να προβλεφθούν μετά βεβαιότητος εκ της άντιμικροβιακής μόνον δραστικότητος αυτού in vitro. Η χλωρομυκίνη π.χ. είναι περισσότερο δραστική από την χρυσομυκίνη εις την καταπολέμησιν του τυφοειδούς πυρετού, καιτοι παρ'ουσιάζουν και τα δύο φάρμακα την ίδιαν δραστικότητα in vitro έναντιόν του S. typhi. Είναι έπομένως άπαραίτητον να γίνον έρευναι και δια πολλούς άλλους άκόμη συντελεστάς, οι όποιοι καθοδηγούν και διαμορφώνουν την δραστικότητα των άξιοσημειώτων τούτων ουσιών.

Ο ρόλος των αντιβιοτικών δέν περιορίζεται μόνον εις την θεραπείαν των άσθενειών που προκαλούνται από μολύνσεις κλπ. Έγένοντο πειράματα με τα αντιβιοτικά ως προστατευτικά των τροφών κατά την βιομηχανικήν παρασκευήν των. Η προσθήκη των αντιβιοτικών δύνανται να συντελέση εις την έλάττωσιν του κόστους και καθιστᾷ πολλὰς κονσερβοποιημένας τροφάς πλέον όρεκτικής. Δια τόν σκοπόν αυτόν ή χρήση των αντιβιοτικών προτιμάται της άποστειρώσεως των τροφών, καθ' ότι δέν έφαρμόζεται ύψηλή θερμοκρασία και πίεσις, έπομένως προφυλάσσονται αι περιεχόμεναι βιταμίναι και βελτιούται ή γεύσις των.

Η έρευνα δι' αντιβιοτικά εις τó μέλλον δύνανται να οδηγήση εις πολὺ διάφορα και άπροσδόκητα μονοπάτια. Εις τó ύγρον π.χ. καλλιέργειας τριούτων αντιβιοτικών, ως ή στρεπτομυκίνη, ή χρυσομυκίνη και ή τετραμυκίνη, εύρέθη ότι ύπάρχει ή βιταμίνη B<sub>12</sub> και επί πλέον εύρέθη ότι ύπάρχει κάποια σχέση με ταύτων αντιβιοτικών και των βιταμινών (\*).

Αι πιθανότητες δια μέλλοντικὰς έξελίξεις εις τó πεδίον των αντιβιοτικών θα ήτο δυνατόν να ύπερβοῦν

τάς σημερινὰς προβλέψεις. Υπολογίζεται ότι εάν έπληρουντο τα κενὰ εις την άποτελεσματικότητα των αντιβιοτικών, ή χρήση αυτών εύκόλως θα έδιπλασιάζετο ή έτριπλασιάζετο.

Η χορήγησις των αντιβιοτικών δέον να γίνεται πάντοτε συμφώνως προς τάς ύποδείξεις Ιατροῦ και μόνον όταν δι' άλλων φαρμάκων δέν είναι δυνατόν να καταπολεμηθῇ ή άσθένεια. Η άνευ σοβαρὰς αίτίας χορήγησις διαφόρων αντιβιοτικών εις τους άσθενείς προκαλεί έθισμόν με άποτέλεσμα, εις τάς δυσκόλως καταπολειόμενας περιπτώσεις που τυχόν θα έμφανισθοῦν βραδύτερον, να μη έχομεν τα άναμενόμενα εκ της χορηγήσεως των αντιβιοτικών καλά άποτέλεσματα.

Αι προσδοκίαι είναι πράγματι λαμπραί, ότι λίαν προσεχῶς ή βιομηχανία των αντιβιοτικών θα πραγματοποιήση τόν σκοπόν του να προμηθεύη εις τους Ιατρούς τα χημειοθεραπευτικά μέσα δια την καταπολέμησιν πρακτικῶς όλων των εκ μολύνσεων άσθενειών.

Η έρευνα των αντιβιοτικών θα προωθήση τάς προόδους εις σχετικὰ πεδία της θεραπευτικής Ιατρικής, ως εις την άσθένειαν του καρκίνου και εις τάς εκ της διατροφῆς άσθενείας.

Οι έρευνηταί προσέφερον εις την άνθρωπότητα αντιβιοτικά εις μεγάλην κλίμακα, εις ποικιλίαν και εις ποιότητα τα όποια πρό δεκαετίας δέν ήδυνάμεθα οὔτε να φαντασθώμεν.

Απομένει πλέον εις τους Ιατρούς να προχωρήσουν εις την αξιοποίησιν και την κατάλληλον έφαρμογήν των αντιβιοτικών δια την έπιτυχίαν του άγώνος έναντιόν των διαφόρων άσθενειών, πράγμα τó όποιον θα οδηγήση εις την βελτίωσιν των συνθηκών της άνθρωπίνης ζωής.

#### ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. *Chem. Eng News*: This antibiotic age. τόμ. 29, σ. 1190 (1951).
2. *L. F. Tice*: Miracle of antibiotics. Streptomycin, Chloromycetin, Aureomycin, Terramycin, Neomycin. Pharmacy International τόμ. V. No 2, 4, 5, 6, 7. (1951).
3. *E. Chain*: Chemical properties and structure of the Penicillins. *Endeavour*. τόμ. VII No 27 σ. 83 (1948).
4. *M. Δέφνερ*: Βιταμίνες και φάρμακα. *Χημικά Χρονικά* τόμ. 11α σελ. 24 (1946).
5. *J. H. Berkinshaw*: The Chemistry and Biochemistry of streptomycin and related compounds. *J. Pharmacy and Pharmacology* τόμ. III No 9 σ. 529 (1951).
6. *N. G. Brink* και *K. Folkers*: Some aspects of streptomycin and other streptomyces antibiotics. *Advances in Enzymology*. τόμ. 10, σ. 145—164 (1950).
7. *Schatz, Bugie* και *Waksman*. *J. Bact* 55, σ. 66 (1944).
8. *S. Waksman* και *A. Schatz*: *Reviewed. J. Am. Pharm. Assoc.* 34, σ. 273 (1945).
9. *C. V. John, D. E. Flick* και *J. B. Tepe*. *Anal. Chemistry* τόμ. 23 σ. 1289 (1951).
10. *H. Tauber*: The Chemistry and Technology of enzymes. σ. 387, New York (1949).
11. *Merck & Co*: Purification of antibiotic substances, *Inc. Brit* 625 σ. 820 (1949) *C. A.* τόμ. 44 σ. 1235 (1950).
12. *W. B. Fortune, S. L. McCormick, H. W. Rhodehamel* και *J. J. Stefaniak*: Antibiotics development. *Ind. Eng. Chemistry*, τόμ. 42 σ. 191 (1950).
13. *R. Kunin* και *R. Myers*: Ion exchange resins σ. 134, New York. (1951).
14. *R. E. Kirk* και *D. F. Othmer*: *Encyclopedia of Chem. Technology*, τόμ. 2 σ. 17, New York (1948).
15. *H. Stenerson*. *Chem. Eng News*, τόμ. 29 σ. 3424 (1951).
16. *Carter, Clark* κ.ά. *Science*, 103, σ. 53, 540 (1946).
17. *Peck, Hoffhine* και *Folkers, J. Amer. Chem. Soc.* 68 σ. 776 (1946).
18. *Wolfrom* και *Olim*. *Abstracts of papers of 113 th meeting, Amer. Chem. Soc. Illinois* Άπρ. 19—23 (1948).



- (1940).
20. *Kuehl, Peck, Hoffhine* και *Folkers*. *J. Amer. Chem. Soc.* 69 σ. 1234 (1947) 70 σ. 2325 (1948).
  21. *Kuehl, Flynn, Brink, Folkers, Hooper* και *Wolfrom*. *J. Amer. Chem. Soc.* 68 σ. 2096, 2120 (1946).
  22. *Fried* και *Stavely*. *J. Amer. Chem. Soc.* 69 σ. 1549 (1947).
  23. *Pertman* και *Langtykke*. *J. Am. Chem. Soc.* 70 σ. 3968 (1948).
  24. *Benedict, Stodola, Shotwell, Borud* και *Lindenfelser*. *Science* 112 σ. 77 (1950).
  25. *Ehrlich, Bartz, Smith, Joslyn* και *Burkholder*: «Chloromycetin, a new antibiotic from a soil actinomycete». *Science* 108 σ. 417 (1947).
  26. *Ehrlich, Burkholder, Anderson* και *Pridham*: «Streptomyces Venezuelae, the source of Chloromycetin». *J. Bact.* 56 σ. 467 (1948).
  27. *Loug* και *Troutman*. «Chloramphenicol synthesis through p-nitroacetophenone». *J. Am. Chem. Soc.* 71, σ. 2473 (1949).
  28. *Rebstock, Crooks, Controulis* και *Bartz*: «Chloramphenicol IV Chemical studies». *J. Am. Chem. Soc.* 71 σ. 2458 (1949).
  30. *J. Controulis, M. Rebstock* και *Crooks*. *J. Am. Chem. Soc.* 71 σ. 2463 (1949).
  31. *B. M. Duggar*: «Aureomycin: a product of the continuing search for new antibiotics». *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 51, σ. 177 (1948).
  32. *C. A. Chandler* και *E. A. Bliss*: «In vitro studies with aureomycin». *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 51, σ. 221 (1948).
  33. *A. L. Baron*: Handbook of antibiotics, σ. 59, 243, New York (1950).
  34. *A. C. Finlay*: «Terramycin, a new antibiotic». *Science* 111, σ. 85 (1950), *C. A.* 44 σ. 5959 (1950).
  35. *S. A. Waksman* και *H. A. Lechevalier*: «Neomycin, a new antibiotic active against streptomycin resistant bacteria, including tuberculosis organisms». *Science* 109, σ. 305 (1949).
  36. *R. L. Peck* και *K. Folkers*: «Isolation of neomycin A». *J. Am. Chem. Soc.* 71, σ. 2590 (1949).
  37. *Regna* και *Murphy*. *J. Am. Chem. Soc.* 72, σ. 1045 (1950).
  38. *J. Dutcher, N. Hosansky, M. Donin* και *Wintersteiner*. *J. Am. Chem. Soc.* 73, σ. 1384 (1951).

## Χρωματογραφία έκ κατανομής επί διηθητικού χάρτου

Υπό ΔΗΜ. Σ. ΓΑΛΑΝΟΥ

Ἡ «χρωματογραφία» ὑπὸ τὴν ἀρχικὴν τῆς μορφῆν ἐφηρμόθη τὸ πρῶτον ὑπὸ τοῦ Ἀμερικανοῦ D. T. Day τὸ 1897 καὶ ἐν συνεχείᾳ ὑπὸ τῶν Γερμανῶν Engler καὶ Albrecht εἰς τὸν καθαρισμόν καὶ τὴν κλασμάτωσιν μιγμάτων ὑδρογονανθράκων ἐκ πετρελαίου, διεμορφώθη δὲ εἰς γενικωτέραν μέθοδον, πιθανῶς ἐν ἀγνοίᾳ τῶν προηγηθεισῶν ἐργασιῶν, ὑπὸ τοῦ Πολωνοῦ Βοτανικοῦ M. Tswett (1) τὸ 1906, εἰς τὸν ὅποιον καὶ ἀποδίδεται ἡ πατρότης τῆς ἀνακαλύψεως αὐτῆς. Ἡ μέθοδος αὐτῆ, μὲ τὰς διαφόρους τροποποιήσεις τῆς, ἀπετέλεσε μέχρι τῶν ἀρχῶν τῆς τρεχούσης δεκαετηρίδος, σημαντικὸν μέσον ἐρεύνης καὶ παρέσχε σπουδαιότατην συμβολὴν εἰς τὴν ἐπίλυσιν διαφόρων προβλημάτων.

Τὴν ἐπὶ τριακονταετίαν περίπου λησμονηθεῖσαν ταύτην μέθοδον ἐρεύνης ἐφήρμοσαν πρῶτοι εἰς τὴν ἐπίλυσιν κεφαλαίων σημασίας διὰ τὴν μελέτην τῶν βιταμινῶν θέματος, τὸν διαχωρισμὸν τῶν καροτινοειδῶν, οἱ Kuhn, Winterstein καὶ Lederer (2), οἵτινες οὕτως, ἀναντιρρήτως, θεωροῦνται πλέον ὡς οἱ ὀριστικῶς ἐπιβαλλόντες τὴν χρωματογραφίαν εἰς τὴν νεωτέραν ἔρευναν.

Μεταξὺ τῶν ἄλλων ἐπιτυχιῶν τὰς ὁποίας κατὰ τὸ παρελθὸν ἔχει νὰ ἐπιδείξῃ ἡ χρωματογραφία, ἀναφέρονται χαρακτηριστικῶς ὁ ἐπιτευχθεὶς διαχωρισμὸς τοῦ α- καὶ β-καροτινίου, ὁ διαχωρισμὸς τοῦ β- καὶ νεο-β-καροτινίου ὑπὸ τῶν Beadle καὶ Zscheile (3), ὁ διαχωρισμὸς καὶ ποσοτικὸς προσδιορισμὸς τῆς θειαμίνης καὶ ριβοφλαβίνης ἐν μίγματι ὑπὸ τῶν Conner καὶ Straub (4), ὁ διαχωρισμὸς τῆς βιταμίνης D ἀπὸ τοῦ καροτινίου καὶ τῶν συγγενῶν πρὸς αὐτὸ ἐνώσεων ὑπὸ τῶν Kingsley, Brown καὶ Emmet (5) κ.λ.π.

Εἰσαχθεῖσα εἰς τὴν Ἀνόργανον Χημείαν ὑπὸ τοῦ G. M. Schwab (6) καὶ τῶν συνεργατῶν του, ὠδήγησε τελικῶς τοὺς T. I. Taylor καὶ H. C. Urey (7) εἰς τὸν διαχωρισμὸν τῶν ἰσοτόπων τοῦ λιθίου.

Ἀπὸ τοῦ 1944 ὁμοῦς διὰ τῆς ἐφαρμογῆς τῆς «χρωματογραφίας ἐκ κατανομῆς ἐπὶ διηθητικοῦ χάρτου» ἤρchiσε νέα ἐποχὴ διὰ τὴν χρωματογραφίαν, ἂν ὅχι καὶ διὰ τὴν Χημείαν ἐν γένει. Παλαιὰ προβλήματα, παραμείναντα μέχρι τοῦδε ἅλута ἐλλείψει καταλλήλου ἐρευνητικῆς μεθόδου, ἐρευνῶνται ἤδη ἐπιτυχῶς διὰ τῆς νέας ταύτης τεχνικῆς.

Ἡ χρωματογραφία ἐκ κατανομῆς ἐπὶ διηθητικοῦ

χάρτου ἤνοιξε νέους ὀρίζοντας καὶ ὑποκαθιστᾷ βαθμιαίως καὶ τὰς παλαιότερας μεθόδους ἐρεύνης τῆς Ἀνοργάνου καὶ τῆς Ὄργανικῆς Χημείας.

Εἰς τὴν Ἀνόργανον Χημείαν π.χ. ἀντὶ τῆς πολυπλόκου καὶ κοπιώδους δι' ὑδροθείου ποιοτικῆς ἀνιχνεύσεως τῶν κατιόντων εἶναι εὐκολωτέρα καὶ ἀσφαλτέρα ἡ χρωματογραφικὴ ἀνίχνευσις κατιόντων καὶ ἀνιόντων, δι' ὀλίγων ἀντιδραστηρίων καὶ μερικῶν λωρίδων χάρτου, διεξαγομένη εἰς σημαντικῶς βραχύτερον χρόνον ἐν συγκρίσει πρὸς τὴν κλασσικὴν δι' ὑδροθείου μέθοδον.

Εἰς τὴν Ὄργανικὴν Χημείαν ἡ ἀνίχνευσις καὶ ὁ διαχωρισμὸς τῶν ἀμινοξέων, τῶν σακχάρων, τῆς πενικιλίνης καὶ τῶν διαφόρων μορφῶν αὐτῆς, τῆς στρεπτομυκίνης, τῶν διαφόρων σουλφοναμιδίων, ἡ ἀνίχνευσις καὶ ὁ ποσοτικὸς προσδιορισμὸς τῆς ραφινόζης καὶ ἄλλων συστατικῶν περιεχομένων εἰς τὸ κοινὸν καλαμοσάκχαρον, ἀποτελοῦν μερικὰς ἐκ τῶν πλέον σημαντικῶν ἐπιτυχιῶν τῆς χρωματογραφίας ἐκ κατανομῆς ἐπὶ διηθητικοῦ χάρτου.

Ἐκτὸς ὁμοῦς τῆς ἀνιχνεύσεως καὶ τοῦ ποσοτικοῦ προσδιορισμοῦ διαφόρων ἐνώσεων, ἐπετεύχθη διὰ τῆς χρωματογραφίας ἐπὶ χάρτου καὶ ἡ διερεύνησις διαφόρων φυραματικῶν καὶ χημικῶν δράσεων, ὡς εἶναι π.χ. ἡ ὑδρόλυσις τοῦ καλαμοσάκχαρου, ἡ διαστατικὴ ὑδρόλυσις τοῦ ἀμύλου, ἡ ἐπιβεβαίωσις τοῦ ἀποδοθέντος χημικοῦ τύπου εἰς τὴν ραφινόζην κ.τ.λ.

Σήμερον ὁ γενικὸς ὅρος «χρωματογραφία» περιλαμβάνει πᾶσαν τεχνικὴν διαχωρισμοῦ μιγμάτων διὰ ἐκλεκτικῆς δεσμεύσεως καὶ ἀποδεσμεύσεως τῶν συστατικῶν αὐτῶν ὑπὸ ἐπιφανείας στερεοῦ ἢ ὑπὸ στατικῆς ὑγρᾶς φάσεως συγκρατομένης ὑπὸ στερεοῦ, τῆ βοήθειᾳ ὑγροῦ κυκλοφοροῦντος κατὰ καθωρισμένην διεύθυνσιν.

Ὁ Tswett εἶπεν, ὅτι ἐάν διάλυμα περιέχον μίγμα ἐγχρώμων ὑλῶν διαβιβασθῇ διὰ στήλης πληρωθείσης μὲ κονιοποιηθέντα προσροφητὴν, αἱ προσροφηθεῖσαι ὕλαι ἐμφανίζονται εἰς τὴν στήλην ὡς σειρὰ ἐγχρώμων ταινιῶν. Τοῦτο σημαίνει ὅτι ἐπετελέσθη μερικὸς τοῦλάχιστον διαχωρισμὸς τῶν συστατικῶν τοῦ μίγματος. Ἡ σειρὰ τῶν ἐγχρώμων ταινιῶν καλεῖται «χρωματογράφημα ἐκ προσροφήσεως».

Δύναται νὰ λεχθῇ ὅτι ἡ ἀνωτέρω μέθοδος διαχω-

ρισμού έχει την αυτήν σχέση με την μέθοδο διαχωρισμού δι' άπλης προσροφήσεως, την οποίαν έχει ή απόσταξις δι' απόστακτικής στήλης με την άπλην απόσταξιν. Όπως ή απόσταξις διά στήλης Ισοδυναμεί με μεγάλον αριθμόν άπλων απόστάξεων, ούτω και ή έντός της στήλης κινήσις του διαλύματος ως προς τον προσροφητήν, με τον όποιον συνεχώς Ισορροπεί, Ισοδυναμεί με μεγάλον αριθμόν διαχωρισμών δι' άπλης προσροφήσεως. Ως γνωστόν, ό διαχωρισμός δι' άπλης προσροφήσεως γίνεται δι' αναταράξεως του διαλύματος με προσροφητήν, διήθησιν, έκλουσιν της προσροφηθείσης ύλης και έκ νέου προσρόφωσιν αυτής δι' αναταράξεως με προσροφητήν.

Η πρώτη λεπτομερής θεωρητική έπεξεργασία του φαινομένου όφείλεται εις τον J. N. Wilson (\*). Ουτος διερεύνησε την περίπτωσην ένός Ιδανικού χρωματογραφήματος. Δι' Ιδανικόν χρωματογράφημα πρέπει να υπάρχουν αι έξής προϋποθέσεις :

α) Να άποκαθίσταται άμέσως Ισορροπία μεταξύ διαλύματος και στερεάς φάσεως.

β) Να μη λαμβάνη χώραν διάχυσις.

γ) Η άναλογία ύγρου προς στερεόν να είναι σταθερά εις όλα τα σημεία της στήλης.

δ) Η ροή του ύγρου διά της στήλης να είναι ομοιόμορφος.

Ας ύποτεθί ότι ρέει εις την Ιδανικήν αυτήν στήλην διάλυμα μιάς μόνον ένώσεως. Εάν τό εις τυχούσαν λεπτήν στοιβάδα καθέτου τομής της στήλης κλάσμα της έν διαλύσει ουσίας της εύρισκομένης έντός του ύγρου είναι  $d$ , τότε θα έχη προσροφηθή επί του στερεού  $1-d$ . Αφού τό κλάσμα  $d$ , εύρισκόμενον έντός του ύγρου, κινείται με την ταχύτητα αυτού και τό κλάσμα  $1-d$  μένει άκίνητον, ή ταχύτης με την οποίαν κινείται τό «μέτωπον» της έν διαλύσει ένώσεως Ισούται με  $dv$ , ένθα  $v$  ή ταχύτης με την οποίαν κινείται τό «μέτωπον» του διαλύτου. Ο λόγος της ταχύτητος κινήσεως του μετώπου της έν διαλύσει ένώσεως προς την ταχύτητα κινήσεως του μετώπου του διαλύτου καλείται τιμή  $R_F$ . Ο λόγος αυτός Ισούται επίσης με τον λόγον του μήκους της ταινίας, την οποίαν έσχημάτισεν εις την στήλην ή έν διαλύσει ένωσης, προς τό μήκος τό όποιον διήνυσε τό μέτωπον του διαλύτου.

Είναι προφανές, ότι εις την πραγματικότητα δεν ύφίστανται αι άναφερθείσαι προϋποθέσεις Ιδανικότητας, διότι και ή Ισορροπία μεταξύ των φάσεων δεν άποκαθίσταται άμέσως και διάχυσις γίνεται. Περιπτώσεις με όλιγοτέρας προϋποθέσεις Ιδανικότητας διερευνήθησαν υπό των Martin και Synge (\*), De Vault (\*\*), και Weiss (\*\*).

Αι ταινία ένός χρωματογραφήματος δεν χωρίζονται σαφώς μεταξύ των άλλα συγγέονται. Κατά ένα ύποδειχθέντα τρόπον έκτελέσεως, ό πλήρης διαχωρισμός των ταινιών ένός χρωματογραφήματος επιτυγχάνεται διά καταλλήλου διαλύτου χεομένου εις την στήλην, ό όποιος παρσούρει προς τά κάτω τάς ταινίας με διαφορετικής ταχύτητας, της κατωτέρας ταινίας κινουμένης ταχύτερον. Τουτό όφείλεται εις τό ότι αι Ισχυρότερον προσροφούμεναι ένώσεις, σχηματίζουν τάς άνωτέρας ταινίας, αι δε άσθενέστερον προσροφούμεναι τάς κατωτέρας.

Κατά τό 1941 οι Martin και Synge (\*) άντικατέστησαν τους, έως τότε εις τάς στήλας χρησιμοποιούμενους προσροφητάς, ως  $Al_2O_3$ , άλλα μεταλλικά όξειδια, άνθρακα κ.λ.π., δι' ένύδρου  $SiO_2$  (Silica Gel), συγκρατούντος περίπου 50% ύδατος έν σχέσει προς τό βάρος του. Διά στήλης πληρωθείσης διά Silica Gel είναι δυνατή ή άνάπτυξις χρωματογραφήματος διά της έκλογής καταλλήλου διαλύτου.

Τό κατά τον άναφερθέντα τρόπον σχηματιζόμενον χρωματογράφημα όφείλεται κυρίως εις την διάφορον διαλυτότητα των συστατικών του μίγματος εις τό υπό του  $SiO_2$  συγκρατούμενον ύδωρ, δηλαδή τό  $SiO_2$  κρατεί στατικήν ύδατικήν φάσιν, μεταξύ δε αυτής και της φάσεως του διαλύτου κατανέμονται τά συστατικά του μίγματος, συμφώνως προς τους συντελεστάς κατανο-

μής των. Είναι δυνατόν να χρησιμοποιηθούν και άλλα ύγρά διά την στατικήν φάσιν, ως και άλλα στερεά, όπως κυτταρίνη, άμυλον κ.λ.π., προς στήριξιν αυτής. Όταν ως ύποστήριγμα της στατικής ύγρας φάσεως χρησιμοποιήται  $SiO_2$ , κυτταρίνη, άμυλον ή συνθετική ρητίνη, δεν δύναται να άποφευχθή και προσρόφωσις επί του στερεού, έξαιρουμένων μόνον ειδικών τινων περιπτώσεων. Η θεωρητική διερεύνησις του φαινομένου άνάγεται κυρίως, άφ' ένός μόν εις μελέτην των παραγόντων οι όποιοι έπηρεάζουν τους συντελεστάς κατανομής των προς διαχωρισμόν ύλων, άφ' έτέρου δε εις άνεύρεσιν σχέσεων μεταξύ συντελεστών κατανομής και  $R_F$ .

Εστώσαν δύο φάσεις έν Ισορροπία, ή φάσις S και ή φάσις M. Διά Ισχυόν συστατικόν A εις φάσεως S και δι' Ιδανικόν διάλυμα Ισχύει ή σχέσις :

$$\mu_A^S = \mu_A^0 + RT \ln N_A^S \quad (1)$$

όπου:  $\mu_A^S$  = χημικόν δυναμικόν του A εις την φάσιν S.

$\mu_A^0$  = χημικόν δυναμικόν του A εις καθωρισμένην κανονικήν κατάστασιν έξαρτωμένην από την θερμοκρασίαν.

$N_A^S$  = γραμμομοριακόν κλάσμα του A εις την φάσιν S.

Αφού αι φάσεις S και M Ισορροπούν, τό χημικόν δυναμικόν έκάστου συστατικού εις την φάσιν S θα Ισούται με τό χημικόν δυναμικόν αυτού εις την φάσιν M.

$$\mu_A^M - \mu_A^S = 0 = \mu_A^{M0} - \mu_A^{S0} + RT \ln N_A^M - RT \ln N_A^S$$

και ένν

$$\mu_A^{S0} - \mu_A^{M0} = \Delta \mu_A$$

τότε

$$\Delta \mu_A = RT \ln \left( \frac{N_A^M}{N_A^S} \right)$$

ή

$$\ln \alpha_A = \frac{\Delta \mu_A}{RT} \quad (2)$$

Όπου  $\frac{N_A^M}{N_A^S} = \alpha$  = συντελεστής κατανομής, έκπεφρασμένος εις γραμμομοριακά κλάσματα.

$\Delta \mu_A$  = μεταβολή της έλευθέρας ένεργείας κατά την μεταφοράν ένός Mol του A από την φάσιν S εις την M.

Εις πρώτην προσέγγισιν δύναται να θεωρηθή ότι τό  $\Delta \mu_A$  ένός μορίου άποτελείται από τό άθροισμα των  $\Delta \mu_j$  των διαφόρων ομάδων αίτινες άποτελούν τό μόριον.

Ητοι:

$$\Delta \mu_A = \beta \Delta \mu_{CH_2} + \gamma \Delta \mu_{COO} + \delta \Delta \mu_{NH_2} + \epsilon \Delta \mu_{OH} + \dots (3)$$

Εστώσαν τώρα δύο ένώσεις A και B και ότι  $B = A + X$ , όπου X τυχούσα όμάς κατά την οποίαν και μόνον διαφέρει ή B της A. Διά την A θα Ισχύη ή σχέσις :

$$\ln \alpha_A = \frac{\Delta \mu_A}{RT} \quad (4)$$

διά δε την B :

$$\ln \alpha_B = \frac{\Delta \mu_B}{RT} \quad (5)$$

άλλα συμφώνως προς την σχέση (3),

$$\Delta \mu_B = \Delta \mu_A + \Delta \mu_X$$

έπομένως :

$$\ln \alpha_B = \frac{\Delta \mu_A}{RT} + \frac{\Delta \mu_X}{RT} \quad (6)$$

Αφαιρουμένης της (4) από την (6) προκύπτει :

$$\ln \left( \frac{\alpha_B}{\alpha_A} \right) = \frac{\Delta \mu_X}{RT} \quad (7)$$

Η διερεύνησις των άνωτέρω σχέσεων άγει εις τά κάτωθι :

α) Έκ της σχέσεως (7) προκύπτει ότι ή προσθήκη μιάς ομάδος X ήλλαξε τον συντελεστήν κατανομής



της ένωσης κατά ποσόν εξαρτώμενον μόνον από την φύσιν της ομάδος X και από το ζεύγος των φάσεων.

β) Έκ της σχέσεως (7) προκύπτει επίσης ότι διὰ νὰ διαφέρουν σημαντικῶς οἱ συντελεσταὶ κατανομῆς δύο ἐνώσεων, πρέπει νὰ ὑφίσταται σημαντικὴ διαφορὰ μεταξὺ τῶν χημικῶν των δυναμικῶν. Ἐάν τυχὸν αἱ ἐνώσεις ὁμοιάζουν κατὰ πολὺ, τὸ ἀνωτέρω δύναται νὰ συμβαίη μόνον ἐάν αἱ φάσεις, εἰς ἃς κατανέμονται αἱ οὐσίαι, διαφέρουν κατὰ πολὺ μεταξὺ των.

γ) Ἐκ της σχέσεως (3) προκύπτει ὅτι κατὰ τὴν μεταφορὰν μιᾶς ομάδος, ἔστω της  $-\text{CH}_2-$ , ἀπὸ τὴν μίαν φάσιν εἰς τὴν ἄλλην, ἢ μεταβολὴ τῆς ἐλευθέρως ἐνεργείας εἶναι ἀνεξάρτητος ἀπὸ τὸ ὑπόλοιπον μόριον. Οὕτως ὅλαι αἱ ἰσομερεῖς ἐνώσεις αἱ περιέχουσαι τὰς αὐτὰς ομάδας ἴσα πρέπη, διὰ τὸ αὐτὸ ζεύγος φάσεων, νὰ ἔχουν τὸν αὐτὸν συντελεστὴν κατανομῆς καὶ ἐπομένως νὰ μὴ διαχωρίζωνται διὰ χρωματογραφήματος ἐκ κατανομῆς.

Ὅπως ἀντιθέτως ὅμως πρὸς τὰς προβλέψεις τῆς θεωρίας, ἔχει ἐπιτευχθῆ ὁ διαχωρισμὸς ἰσομερῶν σακχαρῶν καὶ ἰσομερῶν πεπτιδίων διὰ χρωματογραφήματος ἐκ κατανομῆς. Τοῦτο ὀφείλεται εἰς τὸ ὅτι, λόγω στεροχημικῆς παρεμποδίσσεως, δὲν δύναται τὰ μόρια τοῦ διαλύτου νὰ πλησιάσουν τὰ μόρια τῆς ἐν διαλύσει οὐσίας καὶ οὕτως ἡ τιμὴ τῆς ἐνεργείας συζεύξεως μεταξὺ τῶν μορίων τῆς ἐν διαλύσει ἐνώσεως καὶ τοῦ διαλύτου ἀποκλίνει τῆς ὑπὸ τῆς σχέσεως (3) προβλεπομένης τοιαύτης.

Κατ' ἀρχὴν συμπεράσματα περὶ τοῦ συντελεστοῦ κατανομῆς ὀρισμένης ἐνώσεως δύναται νὰ ἐξαχθοῦν δι' ἐξετάσεως ἀφ' ἐνὸς μὲν τῆς φύσεως τῶν δυνάμεων αἱ ὁποῖαι ἀσκοῦνται μεταξὺ τῶν μορίων τῆς ἐν διαλύσει ἐνώσεως καὶ τῶν μορίων τῶν συστατικῶν τοῦ διφασικοῦ συστήματος, εἰς τὸ ὁποῖον κατανέμεται αὕτη, ἀφ' ἑτέρου δὲ τῶν δυνάμεων τῶν ἀσκουμένων μεταξὺ τῶν μορίων τῶν συστατικῶν ἐκάστης φάσεως. Οὕτω π.χ. αἱ δυνάμεις αἱ ἐπηρεάζουσαι τὸν συντελεστὴν κατανομῆς εἰς τὴν περίπτωσιν κατανομῆς τῆς  $-\text{CH}_2-$  μεταξὺ ὕδατος καὶ κυκλοεξανίου, διακρίνονται;

α) Εἰς δυνάμεις van der Waals ἀσκουμένας μεταξὺ τῆς  $-\text{CH}_2-$  καὶ τῶν μορίων τοῦ ὕδατος.

β) Ὅμοιαις μεταξὺ τῆς ομάδος  $-\text{CH}_2-$  καὶ τῶν μορίων τοῦ κυκλοεξανίου.

γ) Εἰς δυνάμεις van der Waals καὶ δεσμοὺς (ἢ γεφύρας) ὑδρογόνου μεταξὺ τῶν μορίων τοῦ ὕδατος.

δ) Εἰς δυνάμεις van der Waals μεταξὺ τῶν μορίων τοῦ κυκλοεξανίου.

Ἐπειδὴ αἱ εἰς τὰ α) καὶ β) ἀναφερόμεναι δυνάμεις εἶναι πιθανῶς τῆς αὐτῆς τάξεως μεγέθους καὶ ἐπειδὴ οἱ μεταξὺ τῶν μορίων τοῦ ὕδατος δεσμοὶ ὑδρογόνου εἶναι σχετικῶς ἰσχυρότεροι τῶν μεταξὺ τῶν ἀτόμων τοῦ κυκλοεξανίου ἀσκουμένων δυνάμεων van der Waals, πρέπει νὰ ἀναμένεται ὅτι ἡ  $-\text{CH}_2-$  θὰ κατανεμηθῆ κατὰ μεγαλύτερον ποσοστὸν εἰς τὸ κυκλοεξάνιον παρὰ εἰς τὸ ὕδωρ.

Οἱ δεσμοὶ ὑδρογόνου (12) μεταξὺ τῶν μορίων τῆς ἐν διαλύσει ἐνώσεως καὶ τοῦ διαλύτου ἐπηρεάζουν σημαντικῶς τοὺς συντελεστὰς κατανομῆς. Ἐξαιρέτοι διαλύται δι' ἐνώσεις ἱκανὰς νὰ σχηματίσουν δεσμοὺς ὑδρογόνου εἶναι φαινόλη κεκορεσμένη δι' ὕδατος καὶ κολλιδίνη ὁμοίως δι' ὕδατος κεκορεσμένη. Ὡς γνωστὸν ἡ φαινόλη εἶναι δότης πρωτονίων καὶ ἡ κολλιδίνη λήπτης πρωτονίων.

Ἡ ἐπιφάνεια E καθέτου τομῆς, τυχούσης στήλης κατανομῆς, ἀποτελεῖται ὑπὸ τῶν τμημάτων ἐπιφανείας  $E_{\Sigma}$ ,  $E_{\Delta}$ ,  $E_{\gamma}$ . Ὅπου :

$E_{\Sigma}$  = ἐπιφάνεια κατεχομένη ὑπὸ στατικῆς ὑγρᾶς φάσεως.

$E_{\Delta}$  = ἐπιφάνεια κατεχομένη ὑπὸ κινουμένης φάσεως.

καὶ  $E_{\gamma}$  = ἐπιφάνεια κατεχομένη ὑπὸ τοῦ στερεοῦ ὑποστηρίγματος τῆς ὑγρᾶς φάσεως.

Κατὰ τοὺς Martin καὶ Synge (9) μεταξὺ τοῦ συντελεστοῦ κατανομῆς α ἐνώσεως τινος καὶ τῆς τιμῆς  $R_F$  αὐτῆς ὑφίσταται ἡ σχέση :

$$R_F = \frac{E_{\Sigma} + E_{\Delta} + E_{\gamma}}{E_{\Delta} + \alpha E_{\Sigma}} = \frac{E}{E_{\Delta} + \alpha E_{\Sigma}} \quad (8)$$

Ἐνθα :  $E = E_{\Sigma} + E_{\Delta} + E_{\gamma}$

Εἰς τὴν περίπτωσιν χρωματογραφήματος ἐκ κατανομῆς ἐπὶ διηθητικοῦ χάρτου ἢ σχέσις (8) λαμβάνει τὴν μορφήν :

$$R_F = \frac{E_{\Delta}}{E_{\Delta} + \alpha E_{\Sigma}} \quad (9)$$

Διὰ τῶν σχέσεων (8) ἢ (9), ἀναλόγως τῆς περιπτώσεως, εἶναι δυνατόν νὰ ὑπολογισθοῦν οἱ συντελεσταὶ κατανομῆς ἐνώσεων ἀπὸ τὰς  $R_F$  αὐτῶν ἢ καὶ ἀντιστρόφως. Αἱ θεωρητικῶς ὅμως ὑπολογιζόμεναι τιμαὶ δὲν συμφωνοῦν πάντοτε πρὸς τὰς πειραματικῶς προσδιοριζόμενας τοιαύτας, τόσον διότι ὁ συντελεστὴς κατανομῆς ἀλλάσσει, μεταβαλλομένης τῆς ἀπολύτου συγκεντρώσεως τῆς ἐνώσεως, ὅσον καὶ διότι ἡ μία ἐν διαλύσει ἔνωσις ἐπηρεάζει τὸν συντελεστὴν κατανομῆς ἄλλης κατανεμομένης εἰς τὸ αὐτὸ διφασικὸν σύστημα.

Τὰ ἀνωτέρω καθίστανται σαφέστερα διὰ τοῦ ἀκολουθοῦ ἀριθμητικοῦ παραδείγματος :

Μίγμα 2 χλστγρ. 1-ἀκετυλο-προλίνης (ἐνὸδρου) καὶ 2 χλστγρ. d, 1-ἀκετυλο-φαινυλο-αλανίνης διαχωρίζεται εἰς στήλην κατανομῆς ὕψους 20 ἐκ. διὰ μίγματος χλωροφορμίου περιέχοντος 1% (κατ' ὄγκον) κανονικὴν βουτυλικὴν ἀκλόλην. Αἱ τιμαὶ  $R_F$  τῶν δύο ἀμινοξέων μετρῶνται ἐπὶ τῆς στήλης.

Ὁ ὑπολογισμὸς τῶν  $E_{\Sigma}$ ,  $E_{\Delta}$ ,  $E_{\gamma}$ , γίνεται ὡς κάτωθι :

Ἡ στήλη περιέχει 5 γρμ. ξηροῦ  $\text{SiO}_2$  εἰδ. β. 2,3 γρμ./κυβ. ἐκ.

$V_{\text{SiO}_2}$  (ὄγκος ξηροῦ  $\text{SiO}_2$ ) = 5 : 2,3 = 2,3 κυβ. ἐκ.

Ἀφοῦ τὸ  $\text{SiO}_2$  κατανέμεται ὁμοιομόρφως ἐντὸς στήλης ὕψους 20 ἐκ. ἡ μέση ἐπιφάνεια  $E_{\gamma}$ , ἡ καλυπτομένη ὑπὸ τοῦ  $\text{SiO}_2$ , εἰς τυχούσαν κάθετον τομὴν εἶναι :

$$E_{\gamma} = \frac{2,2}{20} = 0,11 \text{ ἐκμ.}^2$$

Κατ' ἀνάλογον τρόπον :

$$E_{\Sigma} = \frac{3,5}{20} = 0,175 \text{ ἐκμ.}^2 \text{ (ἡ στήλη περιέχει 3,5 κυβ.}$$

ἐκ. ὕδατος).

καὶ  $E_{\Delta} = \frac{10}{20} = 0,5 \text{ ἐκμ.}^2$  (ὁ διαχωρισμὸς γίνεται διὰ 10 κυβ. ἐκ. μίγματος χλωροφορμίου).

Δι' ἀντικαταστάσεως τῶρα τῶν ὑπολογισθεισῶν τιμῶν  $E_{\gamma}$ ,  $E_{\Sigma}$ , καὶ  $E_{\Delta}$  καὶ τῶν πειραματικῶς εὑρεθεισῶν  $R_F$  εἰς τὴν σχέσιν (8), εὐρίσκονται οἱ συντελεσταὶ κατανομῆς τῶν ἀμινοξέων :

$\alpha_1$  (συντ. κατ. 1-ἀκετυλο-προλίνης) = 9,4

$\alpha_2$  (συντ. κατ. d, 1-ἀκετυλο-φαινυλο-αλανίνης) = 1,4

Οἱ κατὰ τὸν τρόπον αὐτὸν ὑπολογισθέντες συντελεσταὶ κατανομῆς συμφωνοῦν εἰς τὴν περίπτωσιν αὐτὴν πρὸς τοὺς πειραματικῶς προσδιοριζομένους τοιοῦτους.

\*\*

Κατὰ τὸν 19ον αἰῶνα ὁ Goppelsroder ἐχρησιμοποίησε φύλλα καὶ ταινίας διηθητικοῦ χάρτου πρὸς διαχωρισμὸν χημικῶν ἐνώσεων. Οἱ Gonsden, Gordon καὶ Martin (13) ἀφύπνισαν κατὰ τὸ 1944 τὴν τεχνικὴν τοῦ Goppelsroder καὶ θέσαντες αὐτὴν ἐπὶ ἐπιστημονικώτερον βάσεων, ἐπέτυχον τὸν διαχωρισμὸν τῶν εἰς ὑδρόλυμα ἐρίου εὐρισκομένων ἀμινοξέων.

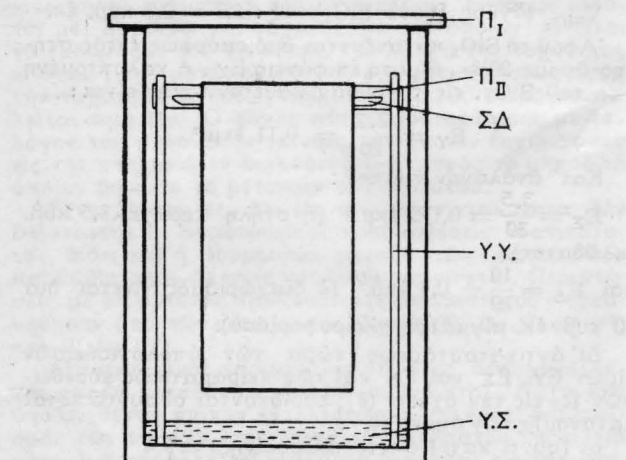
Ἡ ὑπὸ τῶν ἀνωτέρω ἐφαρμοσθεῖσα τεχνικὴ συνίσταται εἰς τὴν ἐναπόθεσιν σταγόνος τοῦ πρὸς διαχωρισμὸν μίγματος πλησίον τοῦ ἄνω ἄκρου ταινίας διηθητικοῦ χάρτου. Ὁ χάρτης ἐξαρτᾶται ἐκ σκαφιδίου περιέχοντος κατάλληλον διαλύτην ἢ μίγμα διαλυτῶν, ἐντὸς τοῦ ὁποῖου βυθίζεται τὸ ἄνω ἄκρον τοῦ χάρτου Σχ. 1 (13).

Τὸ σκαφίδιον καὶ ὁ χάρτης ἐγκλείονται εἰς θάλαμον μεμονωμένον θερμικῶς καὶ ἀεροστεγῶς κλειστὸν, ἐντὸς τοῦ ὁποῖου ἡ ἀτμόσφαιρα εἶναι κεκορεσμένη δι' ὑδρατμῶν καὶ ἀτμῶν τῶν χρησιμοποιουμένων διαλυ-

των Σχ. 2 (α). 'Ο εις τὸ σκαφίδιον εὐρισκόμενος διαλύτης ἀνερχόμενος κατ' ἀρχήν, λόγω τριχοειδῶν δυνάμεων, καὶ ῥέων κατόπιν κατακορύφως εἰς τὸν χάρτην, μεταφέρει ἕκαστον συστατικὸν τοῦ μίγματος εἰς διάφορον ἀπόστασιν, σχηματίζων οὕτω σειρὰν κηλίδων, ὁρατῶν μὲν προκειμένου περὶ ἐγχρώμων συστατικῶν, ἀοράτων δὲ προκειμένου περὶ ἀχρῶν. Τοιοῦτοτρόπως σχηματίζεται **μονοδιαστάτων** χρωματογράφημα, ἕκαστη κηλὶς τοῦ ὁποῦ περιέχει ἓν ἢ περισσότερα τῶν συστατικῶν τοῦ μίγματος.

Εἰς τὴν ὡς ἄνω περιγραφομένην τεχνικὴν ἢ ἀνάπτυξις τοῦ χρωματογραφήματος γίνεται διὰ διαλύτου κινουμένου ἐκ τῶν ἄνω πρὸς τὰ κάτω. "Ἄλλοι τρόποι χρωματογραφήσεως βασίζονται

εἰς ἀντίστροφον κίνησιν τοῦ διαλύτου. Εἰς τὰς περιπτώσεις αὐτάς ὁ διαλύτης κινεῖται ἐκ τῶν κάτω πρὸς τὰ ἄνω, ἀνερχόμενος ἐπὶ τοῦ χάρτου λόγω τριχοειδῶν δυνάμεων. Αἱ τεχνικαὶ αἱ ἀνήκουσαι εἰς τὴν κατηγο-



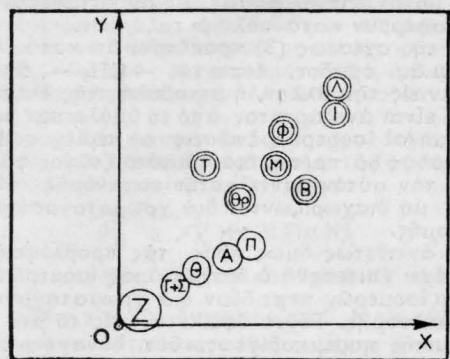
Σχ. 2.—Θάλαμος χρωματογραφήσεως: Π<sub>I</sub> = Ἰάλινον κάλυμμα, Π<sub>II</sub> = Ἰαλίνη πλάξ, ΣΔ = Σκαφίδιον διαλύτου, Υ.Υ. = Ἰάλινον ὑποστήριγμα, Υ.Σ. = Ἰδατική στοιβάς.

ρίαν αὐτὴν πλεονεκτοῦν τῶν προηγουμένων κατὰ τὸ ὅτι ἀφ' ἑνὸς μὲν αἱ χρησιμοποιούμεναι συσκευαὶ εἶναι ἀπλούστεραι, ἀφ' ἑτέρου δὲ αἱ σχηματιζόμεναι κηλίδες εἶναι σαφέστεραι. Διὰ τοιαύτης τεχνικῆς διεχωρίσθη ὑπὸ τοῦ R. A. Boissonas (14), διὰ δύο **δισδιαστάτων** χρωματογραφήματων, μίγμα τῶν ἐξῆς ἀμινοξέων; Ἀλανίνης (Α), Ἀργινίνης (Αρ), Ἀσπαργίνης (Ασ), Ἀσπαργινικοῦ ὀξέος (Αο), Βαλίνης (Β), Γλουταμινικοῦ ὀξέος (Γο), Γλυκόκολλας (Γ), Θρεονίνης (Θ), Θρυποφάνης (Θρ), Ἴσολευκίνης (Ι), Ἴστιδίνης (Ισ), Κυστίνης (Κ), Λευκίνης (Λ), Λυσίνης (Λυ), Μεθειονίνης (Μ), Προλίνης (Π), Σερίνης (Σ), Τυροσίνης (Τ) καὶ Φαινυλοαλανίνης (Φ).

'Υπὸ τοῦ Boissonas ἠκολούθηθη ὁ κατωτέρω, ἐν γενικαῖς γραμμαῖς, περιγραφόμενος τρόπος ἐργασίας: Χρωματογράφημα α Σχ. 3 (14).

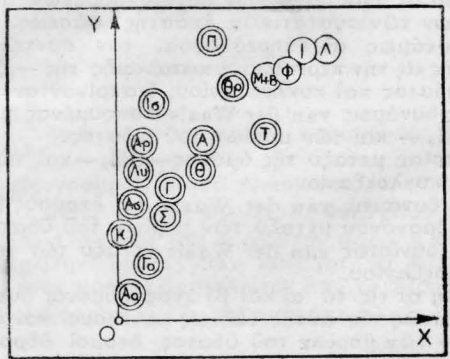
2—5 κυβ. χιλ. οὐδετέρου διαλύματος τῶν ἀμινοξέων τοποθετοῦνται, τῇ βοήθειᾳ μικροσιφωνίου, εἰς τὸ σημεῖον Ο τεμαχίου διηθητικοῦ χάρτου (Whatman NoI

διὰ χρωματογραφίαν), διαστάσεων 28,5 X 23 ἐκ. Μετὰ τὴν ξήρανσιν τῆς κηλίδος, ὁ χάρτης συστρέφεται εἰς σχῆμα κυλίνδρου, τοῦ ὁποῦ τυχούσα γενέτειρα συμπίπτει μετὰ τὴν διεύθυνσιν ΟΥ. Ὁ κύλινδρος τοποθετεῖται κατακορύφως ἐντὸς κυλινδρικοῦ δοχείου. Τὸ κάτω ἄκρον τοῦ χάρτου ἐμβαπτίζεται εἰς μίγμα τριτοταγοῦς βουτυλικῆς ἀλκοόλης, μεθυλο-αιθυλο-κετόνης



Σχ. 3.—Σχηματικὴ παράστασις τοῦ χρωματογραφήματος α ὑπὸ κλίμακα 1:5.

καὶ ὕδατος εἰς ἀναλογίαν 5:3:2 (κατ' ὄγκον). Ἐντὸς χρονικοῦ διαστήματος 7 ἕως 8 ὥρων περατοῦται ἡ ἀνάπτυξις τοῦ χρωματογραφήματος κατὰ τὴν διεύθυνσιν ΟΥ. Ἀκολούθως ὁ χάρτης ἀπλοῦται, ξηραίνεται καὶ συστρέφεται πάλιν εἰς σχῆμα κυλίνδρου, τοῦ ὁποῦ τώρα τυχούσα γενέτειρα συμπίπτει μετὰ τὴν γενέτειραν ΟΧ, καὶ τὸ χρωματογράφημα ἀναπτύσσεται οὕτω κατὰ τὴν ΟΧ ἐπὶ 4—5 ὥρας διὰ μίγματος τριτοτα-



Σχ. 4.—Σχηματικὴ παράστασις τοῦ χρωματογραφήματος β ὑπὸ κλίμακα 1:5.

γοῦς βουτυλικῆς ἀλκοόλης, μεθυλικῆς ἀλκοόλης καὶ ὕδατος εἰς ἀναλογίαν 4:5:1 (κατ' ὄγκον)

Διὰ τοῦ τοιοῦτου δισδιαστάτου χρωματογραφήματος διεχωρίσθησαν τὰ ἀμινοξέα Λ, Ι, Β, Φ, Μ, Τ καὶ Θρ. Ὁ κύκλος Ζ παριστᾷ κηλίδα ἀποτελουμένην ἀπὸ τινος τῶν μὴ διαχωρισθέντων ἀμινοξέων.

Χρωματογράφημα β Σχ. 4 (14).

Κατ' ἀνάλογον πρὸς τὸν διὰ τὸν α τρόπον ἐργασίας ἀναπτύσσεται τὸ χρωματογράφημα β, κατὰ μὲν τὴν ΟΥ ἐπὶ 6—7 ὥρας διὰ μίγματος φαινόλης καὶ ὕδατος εἰς ἀναλογίαν 7:3 (κατ' ὄγκον), κατὰ δὲ τὴν ΟΧ ἐπὶ 5—6 ὥρας διὰ μίγματος κανονικῆς προπυλικῆς ἀλκοόλης καὶ ὕδατος εἰς ἀναλογίαν 7:3 (κατ' ὄγκον). Οὕτω διεχωρίσθησαν καὶ τὰ ὑπόλοιπα ἀμινοξέα.

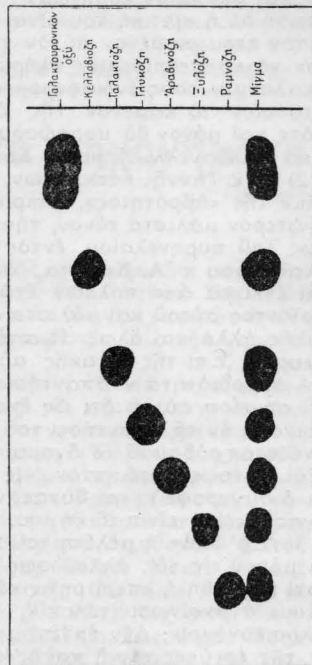
Τὰ μέχρι τοῦδε ἐκτεθέντα ἀφορῶν χρωματογραφήματα ἀποτελούμενα ἐκ σειρᾶς κηλίδων διατεταγμένων ἐπ' εὐθείας μὲν ὅταν πρόκειται περὶ μονοδιαστάτου χρωματογραφήματος, ἐπὶ ἐπιφανείας δὲ προκειμένου περὶ δισδιαστάτου.

Δύνανται ὅμως νὰ ἀναπτυχθοῦν καὶ χρωματογραφήματα ἀποτελούμενα ὄχι ἀπὸ κηλίδας, ἀλλὰ ἀπὸ συγκεντρικὰς ζώνας. Ἐκ τῶν χρησιμοποιουμένων πρὸς τοῦτο τρόπων ἐργασίας ἐκτίθενται τινὲς κατωτέρω.

Κατὰ L. Rutter (15) ἡ σταγὼν τοῦ πρὸς διαχωρι-



σμών μίγματος τοποθετείται εις τὸ κέντρον στρογγύλου τεμαχίου διηθητικοῦ χάρτου. Ὁ χάρτης κόπτεται ἐκ τῆς περιφερείας μέχρι τοῦ κέντρου δις παραλλήλως. Ἡ οὕτω προκύπτουσα λωρίς πλάτους 2 χλστμ. περίπου κόμπτεται εἰς τὸ κέντρον τοῦ κύκλου φερομένη εἰς κάθετον θέσιν ὡς πρὸς τὸ ἐπίπεδον τοῦ χάρτου καὶ κόπτεται εἰς ἀπόστασιν 1,5 ἐκ. ἀπ' αὐτοῦ. Ἡ «οὐρά» τοῦ χάρτου ἐμβαπτίζεται εἰς τὸν διαλύτην, ὁ ὁποῖος εὐρίσκειται εἰς μικρὸν δοχεῖον κείμενον ἐντὸς τρυβλίου Petri. Τέλος ὁ χάρτης, ὁ ὁποῖος κρατεῖται ὑπὸ τῶν χειλέων τοῦ τρυβλίου εἰς ὀριζόντιον θέσιν, καλύπτεται δι' ὑαλίνης πλακῆς. Ὁ διαλύτης ἀνέρχεται διὰ τῆς «οὐράς» τοῦ χάρτου καὶ ἀναπτύσσεται οὕτω τὸ χρωματογράφημα.



Σχ. 5 (26). Διαχωρισμός μίγματος ἐπὶ τὰ σακχάρων. Ἡ ἀνάπτυξις τοῦ χρωματογραφήματος ἐγένετο διὰ μίγματος ὀξέων αἰθυλοστέρος, πυριδίνης καὶ βρωμίου εἰς ἀναλογία 2:1:2 (κατ' ὄγκον) εἰς διάστημα 20 ὥρων καὶ εἰς θερμοκρασίαν 20° C. Παράλληλως ἐχρωματογραφήθησαν τὰ καθαρὰ συστατικά τοῦ μίγματος.

Ἐτέρα τεχνικὴ εἶναι ἡ ἐξῆς: Στρογγύλον τεμαχίον διηθητικοῦ χάρτου τοποθετεῖται μεταξὺ δύο ὑαλίνων πλακῶν διαστάσεων 15X15 ἐκ. περίπου. Ἡ ἄνω πλάξ ἔχει εἰς τὸ κέντρον αὐτῆς ὀπήν διὰ τῆς ὁποίας φέρεται ἐπὶ τοῦ κέντρου τοῦ χάρτου σταγὼν τοῦ πρὸς διαχωρισμὸν μίγματος καὶ τὸ χρωματογράφημα ἀναπτύσσεται ἐπισταζομένου διαλύτου ἐπὶ τῆς σταγόνος τοῦ μίγματος ἐπὶ χρονικὸν διάστημα 15 λεπτ. περίπου.

Εἰς περιπτώσεις μὴ ὀρατῶν κηλίδων ἢ ζωνῶν, ἐπιβάλλεται ἡ διὰ καταλλήλου τρόπου ἐμφάνις αὐτῶν. Ἐκ τῶν πρὸς τοῦτο ὑποδειχθέντων τρόπων χρησιμοποιεῖται συνηθέστερον οἱ κάτωθι:

- α') Ψεκάζεται τὸ χρωματογράφημα δι' ἐδικῶν ἀντιδραστηρίων, σχηματίζοντων ἐγχρώμους ἐνώσεις μετὰ συστατικῶν τῶν κηλίδων (15) (17).
- β') Χρησιμοποιεῖται χρώματα ἢ ἄλλαι ἐγχρωμοὶ ἐνώσεις γνωστῆς συμπεριφορᾶς ἐναντι τῶν συστατικῶν τοῦ πρὸς ἀνάλυσιν μίγματος (18).
- γ') Φωτίζεται τὸ χρωματογράφημα δι' ὑπεριώδους φωτός ὅταν τὰ συστατικὰ τῶν κηλίδων φθορίζουν δι' αὐτοῦ (19), (20).

δ) Δι' ἀπανθρακώσεως (15), διότι ἡ παρουσία τῶν κηλίδων ἐπηρεάζει τὴν θερμοκρασίαν ἀπανθρακώσεως τοῦ χάρτου. Οὕτω δι' ἐκθέσεως τοῦ χρωματογραφήματος εἰς αὐξανόμενας θερμοκρασίας, καθίστανται συχνάκις ὄραται αἱ κηλίδες, ἰδίως ὅταν τὸ χρωματογράφημα φωτίζεται κατὰ τὴν διάρκειαν τῆς θερμάνσεως δι' ὑπεριώδους φωτός.

ε') Διὰ ψεκασμοῦ τοῦ χρωματογραφήματος δι' ἀραιῶν διαλυμάτων δεικτῶν καθορίζεται ἡ θέσις τῶν κηλίδων εἰς τὰς περιπτώσεις καθ' ἃς αἱ τιμαὶ τοῦ R<sub>F</sub> τῶν συστατικῶν τῶν κηλίδων εἶναι διάφοροι τοῦ R<sub>F</sub> τοῦ χάρτου (15).

στ') Δι' ἐκθέσεως τοῦ χρωματογραφήματος εἰς ἀτμοὺς ὀξέων ἢ βάσεων καὶ ψεκασμοῦ αὐτοῦ διὰ διαλύματος καταλλήλου δεικτοῦ ἐμφανίζονται αἱ κηλίδες εἰς τὰς περιπτώσεις κατὰ τὰς ὁποίας τὰ συστατικά τοῦ πρὸς διαχωρισμὸν μίγματος μεταβάλλουν τὰς προσροφητικὰς ιδιότητάς τοῦ χάρτου (15).

ζ') Διὰ παρατηρήσεως ψεκασθέντος δι' ὕδατος χρω-

ματογραφήματος ὑδροφύλων ἐνώσεων εἰς τὸ διερχόμενον φῶς ἐμφανίζονται ἐνίοτε, ὡς σκοτεινὰ περιοχαί, αἱ κηλίδες αἰτίνες εἰς τὸ ἀνακλόμενον φῶς παρουσιάζονται ὡς φωτεινὰ (15).

Πρὸς ἐξήγησιν τοῦ μηχανισμοῦ τοῦ σχηματισμοῦ τῶν χρωματογραφήματων ἐπὶ χάρτου ἡ ἐπικρατεστέρα σήμερον θεωρία εἶναι, ὅτι τὸ εἰς τὸν χάρτην περιεχόμενον ὕδωρ σχηματίζει στατικὴν ὑγρὰν φάσιν, στριζομένην ἐπὶ τῆς κυτταρίνης, καὶ ὁ διαλύτης κινουμένην τοιαύτην, δηλαδή τὸ χρωματογράφημα ἐπὶ χάρτου εἶναι χρωματογράφημα ἐκ κατανομῆς. Καίτοι ἡ θεωρία αὕτη ἀπεδείχθη ἰσχύουσα διὰ σημαντικῶν ἀριθμῶν περιπτώσεων, ἰδίως δὲ ἐπὶ ὀργανικῶν ἐνώσεων, δὲν δύναται πάντοτε νὰ ἀποκλεισθῶν καὶ φαινόμενα προσροφήσεως, ἀναφερόμενα ὑπὸ διαφόρων ἐρευνητῶν.

Εἰς σημαντικῶν ἀριθμῶν χρωματογραφήματων, καὶ κυρίως ἐπὶ ἀνοργάνων ὑλῶν, εἶναι ἄγνωστον ἀκόμη σήμερον τὸ ποσοτὸν κατὰ τὸ ὅποιον ὁ διαχωρισμὸς ὀφείλεται εἰς κατανομήν ἢ εἰς προσρόφισιν ἢ πιθανῶς εἰς ἀγνώστους μέχρι σήμερον παράγοντας.

Ὁ λόγος τῆς ἀποστάσεως εἰς τὴν ὁποίαν μετεφέρθη ἕνα συστατικὸν—δηλαδή ἡ ἀπόστασις τῆς κηλίδος ἢ τῆς ζώνης ἀπὸ τῆς θέσις εἰς τὴν ὁποίαν ἐτέθη ἡ σταγὼν τοῦ μίγματος—πρὸς τὴν ἀπόστασιν τὴν ὁποίαν διήνησε τὸ «μέτωπον» τοῦ διαλύτου παρέχει τὴν τιμὴν R<sub>F</sub> τοῦ συστατικοῦ, ἣτις εἶναι σταθερὰ δι' ἐκάστην ἐνώσιν διὰ δεδομένον ζεῦγος φάσεων καὶ ὑπὸ καθωρισμένας συνθήκας, ἀναπαραγωγίζομένη δὲ εὐκόλως χρησιμοποιεῖται διὰ τὴν ἀνίχνευσιν τῆς ἐνώσεως.

Οἱ χρησιμοποιούμενοι διαλύται διὰ τὴν ἐπιλογήν τῶν ὁποίων καθοδηγοῦν τὰ εἰς σ. 12—13 ἀναφερθέντα, κορρηνονται συνηθῶς δι' ὕδατος διὰ νὰ εὐρίσκωνται ἐν ἰσορροπίᾳ πρὸς τὴν ὑπὸ τοῦ χάρτου φερομένην στατικὴν ὑδατικὴν φάσιν.

Ὁ δι' ὕδατος κορεσμὸς τοῦ διαλύτου ἢ τοῦ μίγματος τῶν χρησιμοποιουμένων διαλυτῶν, γίνεται δι' ἀναταράξεως τῶν δύο ὑγρῶν ἐντὸς διαχωριστικῆς χοάνης.

Εἰς τὴν πρώτην ἀναφερθεῖσαν τεχνικὴν ἢ στοιβάς τοῦ διαλύτου φέρεται εἰς τὸ σκαφίδιον (Σχ. 1) καὶ ἡ στοιβάς τοῦ ὕδατος εἰς τὸν πυθμένα τοῦ ἀεροστεγῶς κλειομένου καὶ θερμικῶς μονωμένου θαλάμου (Σχ. 2). Ὁ ἔλεγχος τῆς ταυτότητος τῶν ἐπὶ τοῦ χρωματογραφήματος διαχωρισθέντων συστατικῶν ἐπιτυγχάνεται ἢ διὰ ἐκλούσεως τῶν κηλίδων ὑπὸ καταλλήλων διαλυτῶν καὶ ἐκτελέσεως χαρακτηριστικῶν ἀντιδράσεων αὐτῶν ἢ ἀπὸ τὰς R<sub>F</sub> τῶν ἐνώσεων, διὰ συγκρίσεως αὐτῶν πρὸς τὰς R<sub>F</sub> γνωστῶν συστατικῶν, χρωματογραφηθέντων παραλλήλως ἐπὶ τοῦ αὐτοῦ τεμαχίου χάρτου, ὑπὸ τὰς αὐτὰς ἀκριβῶς συνθήκας.

Χρωματογραφικῶς δύναται νὰ ἐπιτευχθῆ καὶ ὁ ποσοτικὸς προσδιορισμὸς τῶν συστατικῶν μίγματος διὰ συγκρίσεως τῆς ἐκτάσεως ἐκάστης κηλίδος πρὸς τὴν ἔκτασιν κηλίδος τῆς ἐπὶ αὐτοῦ χάρτου χρωματογραφηθείσης ὀρισμένης ποσότητος καθαροῦ συστατικοῦ. Εἶναι προφανές ὅτι διὰ ποσοτικούς προσδιορισμοὺς πρέπει νὰ ἀποτίθενται ἐπὶ τοῦ χάρτου σταγόνες τοῦ μίγματος, τῶν ὁποίων ὁ ὄγκος ἔχει μετρηθῆ ἐπακριβῶς. Σημαντικὴν δυσχέριαν διὰ τὸν ποσοτικὸν προσδιορισμὸν τῶν ἐπὶ τοῦ διηθητικοῦ χάρτου διαχωρισθέντων συστατικῶν ἐνὸς μίγματος ἀποτελεῖ ἡ μικρότης τοῦ ποσοῦ τῆς ὕλης, τὸ ὅποιον δύναται νὰ τοποθετηθῆ ἐπὶ φύλλου χάρτου. Ἡ δυσχέριαν αὕτη δύναται νὰ ὑπερνηκθῆ διὰ διαφόρων χειρισμῶν, ὡς π. χ. διὰ ξηράνσεως τῆς ἐπὶ τοῦ χάρτου τοποθετηθείσης σταγόνος καὶ ἐπιθέσεως νέας ἐπ' αὐτῆς, τότε δμως ἐάν αὐξήθῃ κατὰ πολὺ ἡ ποσότης τοῦ ἐπὶ τοῦ χάρτου τοποθετουμένου ὕλικου, ἐμποδίζεται ὁ σαφὴς διαχωρισμὸς. Ἐπίσης τοῦτο ἐπιτυγχάνεται διὰ τοποθέτησεως σειρᾶς σταγόνων ἐπὶ τοῦ χάρτου καὶ περισυλλογῆς, μετὰ τὸν διαχωρισμὸν, ὄλων τῶν προκυψασῶν κηλίδων τοῦ αὐτοῦ συστατικοῦ, δι' ἐκλούσεως.

### BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Tswett M., Ber. dent. botan. Ges. 24, 234, 316, 384, (1906). 41, 1352 (1908). 43, 3199 (1910). 44, 1124 (1911).
2. Kuhn R., Winterstein A. καὶ Lederer E., Hopf-Seyl. Z., 197, 141 (1931).

3. **Beadle** και **Zscheile**, *J. Biol. Chem.* **141**, 21, (1942).
4. **Conner** και **Straub**, *Ind. Eng. Chem. Anal. Ed.* **13**, 385, (1941).
5. **Kingsley**, **Brown** και **Emmet**, *Ind. Eng. Chem. Anal. Ed.* **15**, 301, (1943).
6. **Schwab G. M.** και συνεργάται, *Naturwiss.* **25**, 44, (1937). *Angew. Chem.* **50**, 546, (1937).
7. **Taylor T. I.**, και **Urey H. C.**, *J. Chem. Phys.* **6**, 429 (1938).
8. **Wilson J. N.**, *J. Amer. Chem. Soc.* **62**, 1583, (1940).
9. **Martin A. J. P.** και **Synge**, *Biochem. J.* **35**, 1358, (1941).
10. **De Vault**, *J. Amer. Chem. Soc.* **65**, 532, (1943).
11. **Weiss**, *J. Chem. Soc.* 297, (1943).
12. **Pauling L.**, «The Nature of the Chem. Bond» (1945).
13. **Gonsden R.**, **Gordon A. H.** και **Martin, A. J. P.** *Biochem. J.* **38**, 224, (1944).
14. **Boissonas R. A.**, *Helv. Chim. Acta.* **33**, 1966 (1950).
15. **Rutter L.**, *The Analyst* **75**, 37, (1950).
16. **Forsyth W. G. C.**, *Nature* **161**, 239, (1948).
17. **Bate-Smith E. C.**, *Nature* **161**, 838, (1948).
18. **Brockmann H.** και **Busse A.**, *Z. Physiol. Chem.* **249**, 176, (1937).
19. **Phillips D. M. P.** *Nature.* **161**, 53, (1948)
20. **Good P. M.** και **Johnson**, *Nature* **163**, 31, (1949).
21. **Zechmeister L.**, «Progress in Chromatography 1938—1947» London (1950).
22. **Martin A. J. P.**, *Biochem. Soc. Symposia* **3**, (1949).
23. **Martin A. J. P.**, *Endeavour* **6**, 21, (1947).
24. **Pollard F. H.** και **McOmie J. F. W.**, *Endeavour* **10**, 213, (1951).
25. **De Whalley H. C. S.**, **Albon N.** και **Gross D.**, *The Analyst* **76**, 287, (1951).
26. **Partridge S. M.**, *Biochem Soc. Symposia* **3**, (1949).

#### ΕΠΙΣΤΟΛΑΙ ΠΡΟΣ ΤΗΝ ΣΥΝΤΑΞΙΝ

Κύριε Πρόεδρε,

5/2/1952

Ἡ πρὸς ὑμᾶς ἐπιστολή μου ἐπὶ τῆς μελέτης τοῦ συναδέλφου κ. Α. Νιννῆ, ἡ δημοσιευθεῖσα εἰς τὸ προηγούμενον τεύχος τοῦ περιοδικοῦ, ἀποσταλεῖσα κατὰ καθῆκον πρὸς συμπλήρωσιν βιβλιογραφικοῦ κενοῦ, εἶναι προφανές ὅτι προέκάλυψε τὸν ἐκνευρισμὸν τοῦ συγγραφέως, ὡς διαφαίνεται ἀπὸ τὸ ὄψος τῆς ἐν συνεχείᾳ καταχωρουμένης ἀπαντήσεώς του. Καὶ ὑπὸ τὸ κράτος αὐτοῦ εὐρισκόμενος αἶρει τὴν ἐξ «ἀβρότητος», ὡς λέγει, καὶ «ἐξ ἐνδιαφέροντος συναδελφικοῦ πρὸς ἐμὲ» ἀποσιώπῃσιν καὶ προβαίνει, κατὰ τὴν ἔκφρασίν του «ἐκ λόγων καθαρᾶς ἀμύνης», εἰς τὴν κριτικὴν τῶν δύο ἐκ τῶν μὴ μνημονευομένων παρ' αὐτοῦ πέντε ἑλληνικῶν ἐργασιῶν.

Παρ' ὅτι δὲν εἶναι δικαιολογημένη ἡ ἐκ τῆς «ἀμύνης» εἰσοδός του εἰς τὴν ἐπίθεσιν, διότι δι' ἡμᾶς δὲν ὑπῆρξεν ὅτε ἐγράφομεν ὅτε σκέψις κἂν κριτικῆς τῆς ἐργασίας του (θὰ μᾶς ἦτο δὲ τοῦτο ἐπίσης δυνατόν), εἴμεθα ὑποχρεωμένοι ἤδη ν' ἀπαντήσωμεν, χάριν τῶν ἀναγνωστῶν τοῦ περιοδικοῦ, εἰς σημεῖα τινὰ τῆς ἐπιστολῆς του. Καὶ τοῦτο, φειδόμενοι τοῦ περιορισμένου χώρου τῶν «Χημ. Χρονικῶν», ἐν ἀπολύτῳ συντομίᾳ.

1) Ἡ μελέτη μου «ἐπὶ τῆς ἀλλοιώσεως τοῦ πυρηνελαίου κ.λ.» εἶχε σκοπὸν νὰ παρακολουθήσῃ τὴν ραγδαίαν ἀλλοίωσιν τῶν ἐλαιοπυρήνων ὑπὸ συνθήκας διατηρήσεως ἀναλόγου πρὸς τὰς τοιαύτας, συλλογῆς καὶ ἀποθηκεύσεως τῆς πρώτης ταύτης ὕλης, τὰς ἐπικρατούσας ἐν τῇ βιομηχανίᾳ καὶ τὴν κατὰ συνέπειαν τοῦ γεγονότος τούτου ἀλλοίωσιν τοῦ ἐν αὐτοῖς ἐλαίου. Ἐκεῖθεν ἡ παραλαβὴ πυρηνελαίου καὶ ἐξ εὐρωπιῶντων πυρήνων, δεδομένου μάλιστα ὅτι βιομηχανικῆς προελεύσεως πυρηνέλαιον παραλαμβάνομενον ἐκ μὴ εὐρωπιῶντων πυρήνων εἶναι ἀνύπαρκτον. Ὁ κύριος ἄλλωστε σκοπὸς τῆς ἐρεύνης αὐτῆς ἦτο νὰ διαπιστώσωμεν τὰ μεγάλας διαφορὰς τοῦ ἐκ προσφάτου πρώτης ὕλης λαμβανομένου πυρηνελαίου (ἐκ πυρήνων ἐκχυλισθέντων μετὰ 48ωρον ἀπὸ τῆς πίεσεως) πρὸς τὸ ἐξ ἐλαιοπυρήνων μακρὰς ἀποθηκεύσεως. Κατόπιν δὲ

τῆς διαπιστώσεως τῆς ταχύτητος μετὰ τὴν ὁποίαν προχωρεῖ ἡ ἀλλοίωσις νὰ ἐξαχθοῦν ὠρισμένα συμπεράσματα καθαρῶς βιομηχανικοῦ ἐνδιαφέροντος. Ὁ κ. Νιννῆς καθ' ὃν τρόπον ἐξασκεῖ τὴν κριτικὴν ἢ μάλλον τὴν πολεμικὴν του δὲν δίδει τὴν πραγματικὴν εἰκόνα. Διότι ἐξάγει συμπεράσματα αὐθαιρέτως κατ' ἐλευθέραν καὶ σκόπιμον ἐρμηνείαν τῶν γραφομένων μου. Ἐπειδὴ δὲ ἡ κριτικὴ του εἶναι ἐκτός τοῦ θέματος καὶ εἰς τὸν περιορισμένον αὐτὸν ἄνθρωπον μᾶς εἶναι ἀνέφικτον νὰ κατατοπίσωμεν πλήρως τὸν ἀναγνώστην, παρακαλοῦμεν τοὺς ἐνδιαφερομένους ὅπως μελετήσουν αὐτοῦσιον τὸ κείμενον τῆς ὑπὸ συζήτησιν μελέτης ὁπότε καὶ μόνον θὰ μορφώσουν ἀκριβῆ γνώμην (Πρακτικὰ Α' Πανελλ. Χημικοῦ Συνεδρίου σ. 125—130).

2) Ὁ κ. Νιννῆς ἐπέκτεινεν, ἐξ ἀφορμῆς μου, τὴν ἄρσιν τῆς «ἀβρότητος», ἐπικρίνει ἐν συνεχείᾳ, εἰς ἐντονώτερον μάλιστα τόνον, τὴν μελέτην «περὶ ἀλλοιώσεως τοῦ πυρηνελαίου ἐντὸς τῶν ἐλαιοπυρήνων» τοῦ συναδέλφου κ. Α. Κώνστα, ὅστις ἐπίσης ἰδιαίτερος ἔχει ἐγκύψει ἀπὸ πολλῶν ἐτῶν εἰς τὴν ἐρευναν τοῦ προϊόντος αὐτοῦ καὶ μάλιστα ὄχι μόνον ἀπὸ ἐργαστηριακῆς ἀλλὰ καὶ ὄλως ἰδιαίτερος ἀπὸ βιομηχανικῆς πλευρᾶς. Ἐπὶ τῆς κριτικῆς αὐτῆς, ὡς εὐνόητον, δὲν ἔχω ἀρμοδιότητα ν' ἀπαντήσω. Παρατηρῶ μόνον ἐπὶ τοῦ σημείου αὐτοῦ ὅτι ὡς ἔχει διατυπωθῆ ἡ σχετικὴ περικοπὴ ἐν τῇ ἀπαντήσῃ τοῦ κ. Νιννῆ, χωρὶς νὰ μνημονεύεται οὐδαμῶς τὸ ὄνομα τοῦ κ. Κώνστα, δὲν γίνεται ἀμέσως ἀντιληπτὸν εἰς τὸν ἀναγνώστην τίς εἶναι ὁ συγγραφεὺς καὶ δυνατόν νὰ νομισθῇ ὅτι καὶ ἡ ἐργασία αὐτὴ εἶναι ἰδική μου.

3) Ἐφ' ὅσον ἡ μελέτη τοῦ κ. Νιννῆ δὲν περιορίζεται μόνον εἰς τὰς ἀλλοιώσεις ἀλλὰ καὶ τὴν σύστασιν, διατὶ ἠγνοήθη ἡ «περὶ ρητινικῶν ὀξέων τοῦ πυρηνελαίου» ἀνακοίνωσις τῶν κ. κ. Χ. Κατράκη καὶ Ι. Μεγαλοοικονόμου; Δὲν ἐμπίπτει εἰς τὸ πλαίσιον, ὡς λέγει, τῆς ἐρένης του ἢ καὶ δι' αὐτὴν ἰσχύουν ἐπίσης οἱ λόγοι ἀβρότητος; Καὶ ὅμως μνημονεύονται ἄλλα δημοσιεύματα πολὺ μικροτέρων σχέσιν ἔχοντα πρὸς τὸ κύριον θέμα τῆς ἀπασχολήσεώς του. Πάντως ἡ ἀρχὴ τοῦ νὰ ἀποσιωπῶνται παρ' ἐνὸς μεταγενεστέρου ἐρευνητοῦ αἱ παλαιότεραι σχετικαὶ ἐργασίαι διὰ λόγους διαφωνίας πρὸς τὰ συμπεράσματά των ἢ ἔστω καὶ ἀβροφροσύνης εἶναι ὄλως καινοφανῆς καὶ ἀντικρυσ ἀντίθετος πρὸς τὰ μεχρι σήμερον παραδεδεγμένα. Οὐτὲ ἢ ἐντὸς τοῦ ἐπιστημονικοῦ πλαισίου, ὑπὸ τύπον συμβολῆς καὶ προωθήσεως τῆς ἐρένης, τυχὸν ἀνασκευῆ παλαιότερων ἀντιλήψεων, ἐάν ὑπάρξῃ τοιαύτη περίπτωσις, εἶναι ἀνάγκη νὰ λαμβάνῃ τὴν μορφήν πολεμικῆς.

4) Ὡς πρὸς τὴν ἀναγραφομένην λανθασμένην ἡμερομηνίαν τῆς μόνης μνημονευομένης πρώτης μελέτης μας, συμφωνῶ μετὰ τὸν κ. Νιννῆν ὅτι τοῦτο δὲν παρουσιάζει ἰδιαίτερον τινὰ σημασίαν. Παρατηρῶ μόνον τὴν σύμπτωσιν, ἐφ' ὅσον πρόκειται περὶ τυπογραφικοῦ, τοῦ νὰ μὴ κάμῃ τὸ λάθος ὁ στοιχειοθέτης καὶ νὰ τοποθετήσῃ ἕνα στοιχείον ἀντ' ἄλλου, ὡς συμβαίνει εἰς τὰ τοιαύτης φύσεως λάθη, ἀλλὰ νὰ ἀντικαταστήσῃ τὰ ὀρθὰ διὰ ξηρῶν ἀλλων ἀνακριβῶν ἀριθμῶν ὥστε καὶ τὸ ἔϊος καὶ ἡ σελὶς νὰ ἀλλοιωθοῦν τελείως.

Φρονοῦμεν ὅτι ταῦτα εἶναι ἐπαρκῆ διὰ νὰ τερματισθῇ ἡ βιβλιογραφικὴ μας παρατήρησις. Ἐάν παρὰ ταῦτα ὁ κ. συναδέλφος ἐπιθυμῇ εὐρυτέραν τὴν συζήτησιν καὶ κατ' ἀκολουθίαν ἐπέκτασιν αὐτῆς καὶ ἐπὶ τῆς ἰδικῆς του μελέτης μετὰ τῆς ἐπιβαλλομένης κριτικῆς ἀναλύσεως αὐτῆς, εἴμεθα πρόθυμοι νὰ ἐπανέλθωμεν ἐν καιρῷ ἐπὶ τοῦ θέματος διὰ σχετικοῦ ἄρθρου, διότι προφανῶς τὰ περιορισμένα ὄρια μᾶς ἐπιστολῆς δὲν ἐπαρκοῦν πρὸς τοῦτο.

Διατελοῦμεν μετὰ πάσης τιμῆς

Δρ. Ι. Δ. ΚΑΝΔΗΛΗΣ

ΣΗΜ. ΣΥΝ. Ὁ κ. Α. Νιννῆς, ὄν' ὄψιν τοῦ ὀποιοῦ ἐτέθη ἡ ἄνω ἐπιστολή, ἐδήλωσεν ἡμῖν προφορικῶς ὅτι τὸ περιεχόμενον αὐτῆς δὲν παρέχει ἕδαφος εἰς περαιτέρω ἐπιστημονικὴν συζήτησιν.