

Deutsche Apotheker Zeitung

vereinigt mit Süddeutsche Apotheker-Zeitung

Unabhängige pharmazeutische Zeitschrift für Wissenschaft und Praxis

SONDERDRUCK

Densitometrische Bestimmung einiger Aminoglykosid- und Peptid-Antibiotika

Von Maximilian Breitinger*, Hanns Paulus* und Wolfgang Wiegreb**

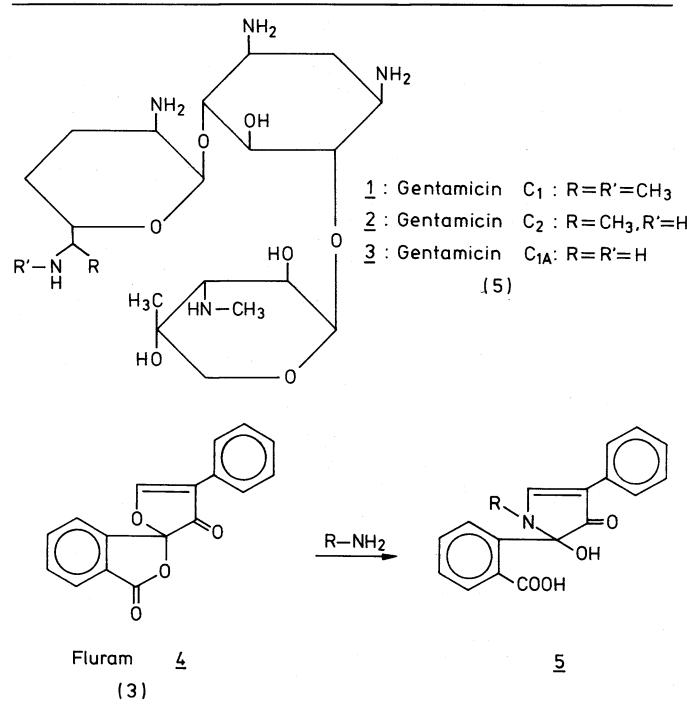
Aus dem Institut für Wehrpharmazie und Lebensmittelchemie München* und der Fakultät für Chemie und Pharmazie der Universität Regensburg**

Die quantitative Trennung der drei Antibiotika Bacitracin, Polymyxin, Neomycinsulfat und der Gentamicin-Bestandteile mit anschließender selektiver Fluoreszenzmessung nach Derivatisierung mit Fluram eröffnet eine densitometrische Bestimmungsmethode für Antibiotika, die eine basische NH_2 -Gruppe besitzen. Zersetzungspprodukte mit NH_2 -Gruppen lassen sich auf diese Weise sehr empfindlich nachweisen und bestimmen.

Bestimmung von Gentamicinsulfat

Die quantitative Bestimmung von Gentamicinsulfat in pharmazeutischen Zubereitungen wurde bisher hauptsächlich auf mikrobiologischem Wege (1) durchgeführt. Im Jahre 1978 haben J. Anhalt und Mitarbeiter (2) eine HPLC-Bestimmung von Gentamicin beschrieben. Wir berichten über eine empfindliche chemisch-analytische Wertbestimmung, die auch auf andere Aminoglykosid- bzw. Peptid-Antibiotika anwendbar ist.

Prinzip: Nach dünnenschichtchromatographischer Trennung der einzelnen Gentamicinhauptkomponenten C₁ (1), C₂ (2), C_{1A} (3) und deren Detektion mit dem aminogrupspezifischen Fluoreszenzreagenz Fluram (4) wird densitometriert. Das Reagenz reagiert mit primären Aminen zu Produkten der allgemeinen Formel 5 (4) (Abb. 1).



Experimenteller Teil

Dünnschichtchromatographie

Fließmittel:

Für die Trennung von Gentamicinsulfat hat sich folgendes Fließmittel als geeignet erwiesen:

100 ml Chloroform, 100 ml Methanol und 100 ml 25prozentige Ammoniaklösung werden im Scheidetrichter genau 1 Min. geschüttelt, anschließend wird die untere Phase abgetrennt und genau 20 Min. mit 1,5 g K_2CO_3 in einem Jodzahlkolben getrocknet. Das so hergestellte Fließmittel wird in eine Chromatographiekammer gefüllt, nach einer Kammersättigung von 1 Std. wird bei $20^\circ C \pm 1^\circ C$ chromatographiert.

Durch exakte Temperatur- und Zeiteinhaltung wird eine Entmischung verhindert. Die Fließmittelfront muß während der Chromatographie unbedingt waagerecht laufen.

Die Sättigung der Chloroform/Methanolphase mit der wäßrigen 25prozentigen Ammoniaklösung muß konstant gehalten werden, anderenfalls treten β -Fronten auf, die die Trennung der Einzelfraktionen bei der Auswertung stören.

**Platten: Kieselgel 60 Merck Nr. 5721 ohne Fluoreszenzindikator
20×20 cm, ohne Vorbehandlung.**

Trennkammer: $20 \times 20 \times 10$ cm, ohne Auskleidung.

Trennstrecke: 10 cm

Laufzeit: 1 Std

Probelösung:

1,00 ml Ampullenlösung wird mit 10,00 ml Chloroform und 9,00 ml Borat-HCl-Puffer pH 8,00 Merck Nr. 9460 in einem Zentrifugenglas versetzt und 10 Min. auf einem Magnetrührer Typ M 21/1 (Internationale Laboratoriums-Apparate GmbH) bei der Rührstufe 8 gerührt. Der Überstand dient als Auftragelösung.

Vergleichslösung:
66,7 mg im Vakuum bei 30 °C und 30 mbar getrocknete Gentamicinsulfat-Reinsubstanz werden mit Puffer pH 8,00 ad 10,00 ml gelöst und im Zentrifugenglas mit 10,00 ml Chloroform auf dem Magnetrührer 10 Min. gerührt. Der Überstand dient als Auftragelösung.

Auftragemengen:

Je 1 µl Probelösung und Vergleichslösung werden mit dem Mikroapplikator (Camag) aufgetragen. 1 µl = 6,67 µg Gentamicinsulfat. Rf-Werte: C_{1A} = 0,32; C₂ = 0,40; C₁ = 0,45.

Detektion:

Nach der Entwicklung werden die Platten eine halbe Stunde im Abzug an der Luft getrocknet. Sie werden zuerst mit o. a. Pufferlösung, dann mit einer 0,04prozentigen Fluramlösung in wasserfreiem Aceton besprührt.

Das Reagenz wird mehrfach innerhalb von 30 Min. mit dem Glassprüher von Camag dünn und gleichmäßig aufgesprührt (Sprühmenge 30 ml), zwischen den Sprühungen wird im Abzug getrocknet. Zur Stabilisierung der Fluoreszenz wird anschließend mit einer 10prozentigen Triäthylaminlösung (6) in Dichlormethan gesprührt.

Densitometrie

Gerät: Schoeffel SD 3000 mit Integrator (Spectra Physics).
 Messung der Fluoreszenz nach 2 bis 3 Std. Stabilisierungszeit im Einstrahlverfahren.
 Anregung bei 365 nm, Messung im Maximum der Fluoreszenz bei 460 nm.
 Optische Dichte: 0,4, Abschwächung 64, Spannung 540 mV.
 Monochromatorspalt: 1,0 mm, Meßfeld: 1,0/10 mm.
 (Hierzu s. auch Abb. 2–6).

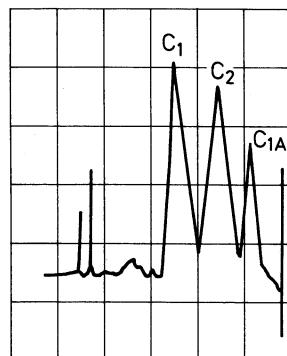


Abb. 2: Densitogramm der frischen Probe mit drei Hauptfraktionen von Gentamicin.

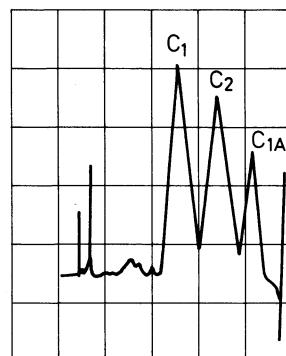


Abb. 3: Densitogramm der Vergleichssubstanz als externer Standard.

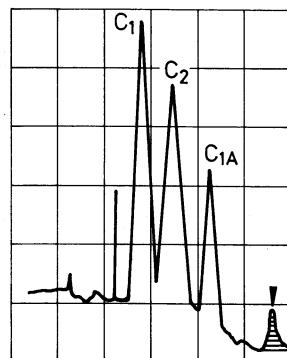


Abb. 4: Densitogramm der belasteten Probe im Streßversuch. Der schraffierte Peak ist der Nebenfleck aus dem Streßversuch.

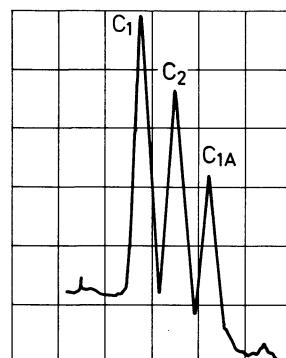


Abb. 5: Densitogramm der Vergleichssubstanz als externer Standard.

Auswertung

	Gehalt in Reinsubstanz	Gehalt in unbelasteter Probe	Gehalt in belasteter Probe*
Anteil an C _{1A} (%)	21,5–23,4	18,8–21,3	22,0–23,8
Anteil an C ₂ (%)	33,8–34,9	31,4–33,9	33,0–35,0
Anteil an C ₁ (%)	41,6–42,6	46,5–48,3	41,0–43,0
Gehalt an Gesamtgentamicin:	in frischer Probe		104,8 %
	in belasteter Probe:		101,1 %
	Nebenfleck:		ca. 4–5 %

* Streßversuch: 5 Tage bei 95 °C

Bestimmung von Bacitracin, Polymyxin und Neomycin in einer Salbe

Die Bestimmungen entsprechen den bei Gentamicin erläuterten Prinzipien. (s. Formeln Abb. 7).

Bestimmung von Bacitracin

Experimentelle Angaben zur Dünnschichtchromatographie

Fließmittel: n-Butanol-Essigsäure-Wasser (40+10+20)
 Platten: Kieselgel 60 Merck ohne Fluoreszenzindikator, 10×20 cm ohne Vorbehandlung

Trennkammer: 20×20×10 cm

Trennstrecke: 7 cm

Laufzeit: zwei Stunden

Probelösung:

Etwa 2 g Salbe werden mit 5,00 ml Chloroform und 5,00 ml Wasser 30 Min. auf dem Magnetrührer extrahiert, zentrifugiert, die wäßrige Phase dient zur Densitometrie.

Vergleichslösung:

3,6 mg Polymyxin, 17,6 mg Bacitracin und 10,0 mg Neomycin werden in einem 10 ml-Meßkolben mit Wasser gelöst.

Auftragemengen:

Von der Probelösung und Vergleichslösung werden je 1 µl mit dem o. a. Mikroapplikator aufgetragen. 1 µl = 1,76 µg Bacitracin.

Rf-Werte: Bacitracin A = 0,34 (Hauptfleck); Bacitracin B = 0,32 (1. Nebenfleck) und ein zweiter Nebenfleck oberhalb des Hauptflecks.

Angaben zur Densitometrie

Gerät: wie bei Densitometrie von Gentamicin.

a) Remissionsmessung bei 250 nm – Zweistrahlmessung – Meßfeld: 1,5/10 mm, Monochromatorspalt: 1,5 mm; optische Dichte: 0,2, Abschwächung: 64.

b) Fluoreszenzmessung

Detektion: Die entwickelte Platte wird vier Stunden an der Luft getrocknet und anschließend mit der bei Gentamicin erwähnten Borat-Pufferlösung besprüht, bevor das Fluram-Reagenz angewendet wird (0,04proz. Fluramsprühlösung).

Einstrahlmessung: Anregung bei 365 nm, Emission bei 460 nm; Meßfeld: 1,0/5,0 mm, Monochromatorspalt: 1,0 mm, Spannung: 750 mV, optische Dichte: 1,0, Abschwächung: 64.

Bestimmung von Polymyxin, Neomycin und Bacitracin

Experimentelle Angaben zur Dünnschichtchromatographie

Fließmittel: n-Butanol-Essigsäure-Wasser (40+10+20)

Platten: Kieselgel 60 Merck ohne Fluoreszenzindikator, 20×20 cm ohne Vorbehandlung

Trennkammer: 20×20×10 cm

Trennstrecke: 11 cm

Laufzeit: vierthalb Stunden

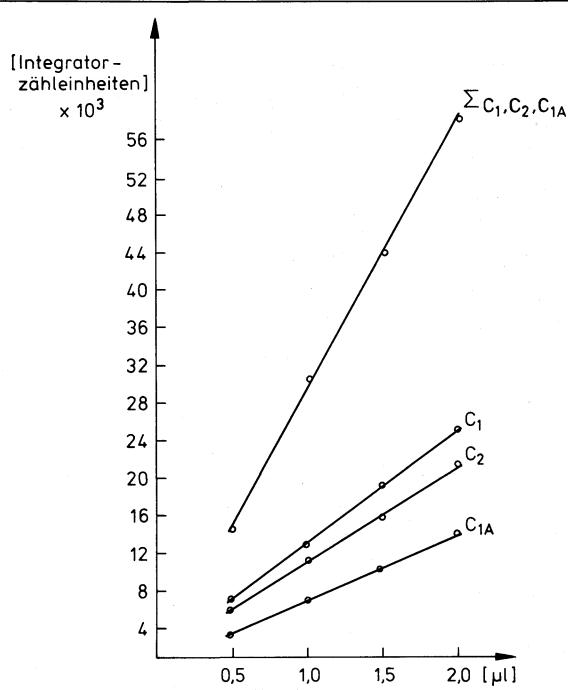


Abb. 6: Eichkurve für Gentamicinsulfat (1 µl = 3,39 µg Gentamicinsulfat).

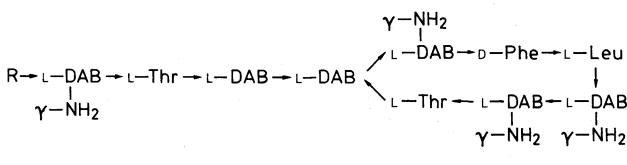
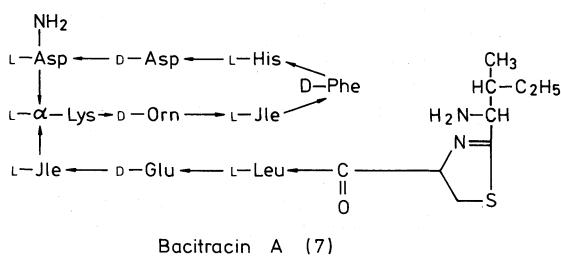
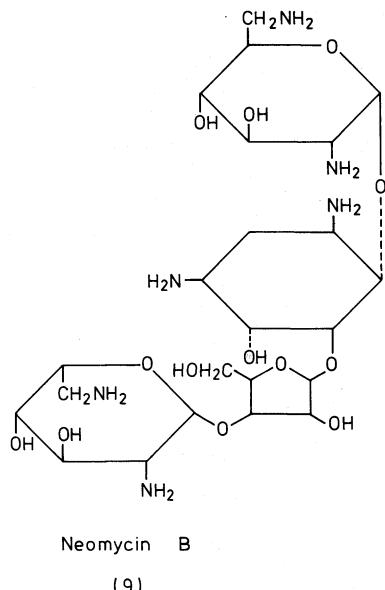


Abb. 7: Neomycin, Bacitracin und Polymyxine.

Probelösung:

Etwa 6 g Salbe werden mit 5,00 ml Chloroform und 5,00 ml Wasser 30 Min. auf dem Magnetrührer extrahiert, dann wird zentrifugiert, die wässrige Phase dient zur Densitometrie.

Vergleichslösung:

18,8 mg Polymyxin, 52,8 mg Bacitracin und 60,0 mg Neomycinsulfat werden im 10 ml-Meßkolben in Wasser gelöst.

Auftragemengen:

Von der Probelösung und Vergleichslösung werden je 1 µl mit dem o. a. Mikroapplikator aufgetragen.

1 µl = 5,28 µg Bacitracin

1 µl = 1,88 µg Polymyxin

1 µl = 6,00 µg Neomycinsulfat

Rf-Werte: Bacitracin A = 0,34 (Hauptfleck); Bacitracin B = 0,32 (1. Nebenfleck)* und ein zweiter Nebenfleck* über dem Hauptfleck.

Polymyxin = 0,32

Neomycinsulfat = 0,0**

Dektection:

Die entwickelte Platte wird vier Stunden an der Luft getrocknet und anschließend mit der o. a. Pufferlösung besprüht, bevor das Fluram-Reagenz angewendet wird (Reagenz hier 0,08proz. Fluramsprühlösung in wasserfreiem Aceton).

Angaben zur Densitometrie

Gerät: s. Gentamicin (Densitometrie)

Fluoreszenzmessung (Einstrahlmessung) Bacitracin und Polymyxin: Anregung bei 365 nm, Emission bei 460 nm; Optische Dichte: 1,0, Abschwächung: 64, Spannung: 750 mV; Meßfeld: 1,0/5 mm, Monochromatorspalt: 1,0 mm.

Neomycinsulfat: Anregung bei 365 nm, Emission bei 460 nm; Optische Dichte: 0,4, Abschwächung: 64; Spannung: 750 mV; Meßfeld: 0,75/5,0 mm; Monochromatorspalt: 1,0 mm.

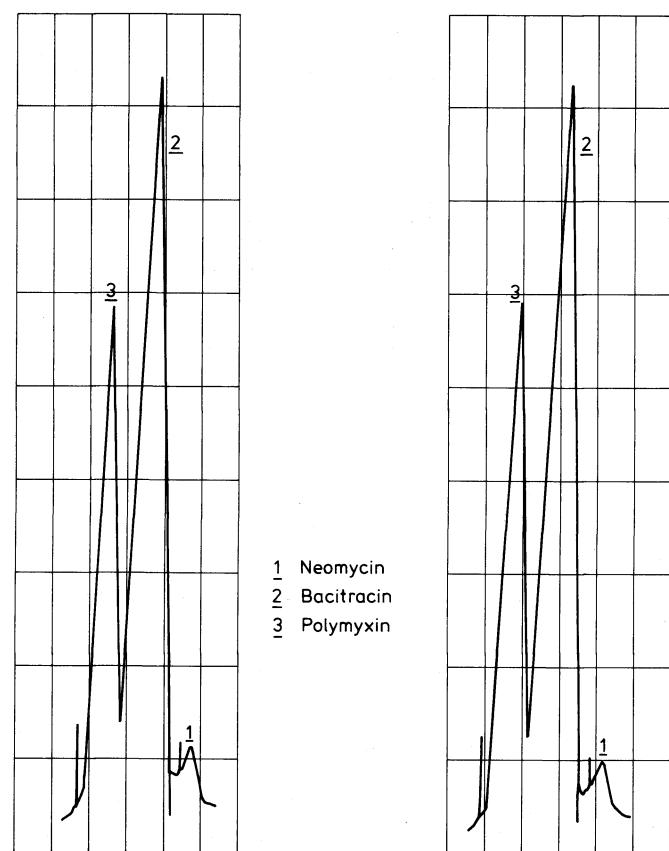
(Hierzu s. auch Abb. 8 u. 9.)

Ergebnisse:

	Integratorzählheiten		Gehalt
	Remission Fluoreszenz		
Bacitracin Vergleich	43 603	33 103	Remission: 295,7 IE/g = 100,0 %
Probe	43 603	32 592	Fluoresz.: 294,7 IE/g = 98,2 %
Neomycin Vergleich	—	13 544	
Probe	—	13 113	Fluoresz.: 4,84 mg/g = 96,8 %
Polymyxin Vergleich	—	42 394	
Probe	—	53 119	Fluoresz.: 7605 IE/g = 101,4 %

Summary

Densitometric determination of some aminoglycoside- and peptide- antibiotics. The antibiotics bacitracin, polymyxin, neomycin as well as the components of gentamicin are separated by thin layer chromatography. The reaction with Fluram offers a densitometric determination of antibiotics with a basic NH₂-group. Degradation products with a NH₂-group are easily detected and determined.



* Der o. a. Nebenfleck ist so schwach, daß er nicht gemessen wird.

** Neomycin kann am Start gemessen werden, da Fluram ausschließlich mit den NH₂-Gruppen des Neomycinsulfats reagiert.

Abb. 8: Densitogramm der Probe.

Abb. 9: Densitogramm der Vergleichssubstanz als externer Standard.

Literatur

- (1) Wagmann, G., E. Oden und M. Weinstein: *Appl. Microbiol.* 16, 624 (1968).
- (2) Anhalt, J. P., F. D. Sanicilio und T. McCorkle: *J. Chromatogr.* 153, 489, (1978).
- (3) Fluram® Hoffmann La-Roche AG, Diagnostica, 7889 Grenzach-Wyhlen; Lieferant: Fluka, Lilienthalstr. 8, 7910 Neu-Ulm.
- (4) Weigle, M., J. F. Blount, J. P. Tengi, R. C. Czajkowski und W. Leimgruber: *J. Am. Chem. Soc.* 94, 4052 (1972).
- (5) Merck Index 9. Ausgabe, S. 566, Verlag Merck u. Co. Inc., Rahway, New Jersey, USA.
- (6) Felix, A., und M. H. Jimenez: *J. Chromatogr.* 89, 361 (1974).
- (7) Vgl. 5, S. 124.
- (8) Vgl. 5, S. 984.
- (9) Vgl. 5, S. 839.

Oberstabsapotheker Maximilian Breitinger (Jg. 1945) war Praktikant in München und studierte dann in München Pharmazie. Nach dem Staatsexamen in Pharmazie folgte eine einjährige Tätigkeit in der experimentellen Medizin am Max-Planck-Institut für Biochemie in München. 1977 erfolgte die Hauptprüfung für Lebensmittelchemie. Seit 1974 ist er am Institut für Wehrpharmazie und Lebensmittelchemie als Sanitätsoffizier tätig. Hauptarbeitsgebiete: Analytik von Arzneimitteln unter besonderer Berücksichtigung der Haltbarkeit.

Dr. Hanns Paulus (Jg. 1939) studierte am Institut für angewandte Chemie der Universität Erlangen-Nürnberg Pharmazie und Lebensmittelchemie und promovierte dort bei Prof. Dr. O. Dann. 1972 wurde er Laborleiter für Pharmazie und Toxikologie an der chemischen Untersuchungsstelle der Bundeswehr in Koblenz. Ab 1975 Leiter der Abteilung Pharmazie am Institut für Wehrpharmazie und Lebensmittelchemie München. Hauptarbeitsgebiete: Spezifische Analytik langzeitlagerter Arzneimittel, Ermittlung von Abbauprodukten.

Dr. Wolfgang Wiegrefe studierte Pharmazie von 1955 bis 1958 an der Technischen Universität Braunschweig, Promotion 1961 (bei Prof. Dr. W. Awe), Habilitation 1966 für Pharmazeutische Chemie an der Technischen Universität Braunschweig 1969 tätig bei der Gesellschaft für Biotechnologische Forschung, Braunschweig-Stöckheim (Abt. Mikrobiologie), 1970 wissenschaftl. Rat und Professor am Institut für Pharmazeutische Chemie der Universität Frankfurt (Prof. Dr. Oelschläger), 1971 o. Prof. für Pharmazeutische Chemie an der Universität Bern, 1975 o. Prof. für Pharmazeutische Chemie an der Universität Regensburg. Hauptarbeitsgebiete: Isochinolin-Alkaloide, Psoriasis, Arzneimittelanalytik.

M. Breitinger und Dr. H. Paulus, Institut für Wehrpharmazie und Lebensmittelchemie, Hamburger Straße 32, 8000 München 40 Leiter: Oberstapotheker Priv.-Doz. Dr. H. Trapmann.

Prof. Dr. W. Wiegrefe, Fakultät für Chemie und Pharmazie der Universität, Universitätsstraße 31, 8400 Regensburg.

Neue Bücher

Wörterbuch der deutschen Pflanzennamen. Von H. Marzell. Aus dem Nachlaß herausgegeben von H. Paul. Lieferung 38 Band 4, Lfg. 9 (Abschlußlieferung). 80 Seiten. S. Hirzel Verlag, Stuttgart/F. Steiner Verlag, Wiesbaden. 1979. Brosch. DM 34,-.

Neurologie und Neurologische Krankenpflege. Von H. Isermann. 132 Seiten. Kohlhammer Studienbücher Krankenpflege. Verlag W. Kohlhammer, Stuttgart. 1980. Kart. DM 22,-.

Anatomie. Von H. Elias. 221 Seiten. Kohlhammer Studienbücher Krankenpflege. Verlag W. Kohlhammer, Stuttgart. 1980. Kart. DM 29,80.

Zwölf Monate im Garten. Planen, Pflanzen, Pflegen, Ernten. Von J. Höhne und P. G. Wilhelm. 19. völlig neu bearbeitete und erweiterte Auflage. 374 Seiten, 385 Einzeldarstellungen in 153 Zeichnungen mit 107 farbigen und 130 schwarzweißen Fotos auf insgesamt 32 in die Paginierung einbezogenen Tafeln und 27 Tabellen. Verlag Paul Parey, Hamburg/Berlin. 1980. Pappb. DM 38,-.

Willis's Oxford Lectures. Von K. Dewhurst. 181 Seiten, 19 Abbildungen. Limitierte Auflage von 750 Stück. Sandford Publications, Oxford. 1980. £ 9,-.

Apothekerbildnisse auf Medaillen und Plaketten. 1. Deutschsprachiger Raum. Von W.-D. Müller-Jahncke. 160 Seiten, zahlreiche Abbildungen. Band 48 der Veröffentlichungen der Internationalen Gesellschaft für Geschichte der Pharmazie e. V., neue Folge. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart. 1980. DM 38,-.

Deutsche Seuchengesetze. Sammlung des gesamten Bundesseuchenrechts sowie Kommentar zum Bundes-Seuchengesetz und Sammlung des allgemeinen Gesundheitsrechts in Bund und Ländern. Von P. V. Lüdt und P. Schiwy. 74. Ergänzungslieferung. Stand: 1. Januar 1980. Verlag R. S. Schulz, Percha. 1980. Preis der

Ergänzung DM 44,-; Preis des Gesamtwerkes einschließlich der Ergänzung DM 120,-.

Enzyklopädie Naturwissenschaft und Technik, Band 2 (E – J). Gesamtredaktion: F. Schuh. 1144 Seiten. Verlag Moderne Industrie, München. 1980. Balacron DM 250,- (Subskriptionspreis 198,- DM), Halbleder DM 298,- (Subskriptionspreis DM 248,-). Zwei weitere Bände folgen in halbjährlichem Abstand.

Bundesbeamtengesetze. 18. Ergänzungslieferung zur 2. Auflage. Stand April 1980. 370 Seiten. Verlag C. H. Beck, München. Preis der Ergänzung DM 42,-.

Arzneimittelrecht. Kommentar für die juristische und pharmazeutische Praxis zum neuen Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln. Von A. Sander und H.-O. Scholl. 5. Lieferung. Rechtsstand März 1980. 214 Seiten. Verlag W. Kohlhammer, Stuttgart. 1980. Preis der Ergänzung DM 65,30; Preis des Gesamtwerkes DM 138,-.

Eine Rezension der hier aufgeführten Bücher, die über die Sortimentsabteilung des Deutschen Apotheker Verlags bezogen werden können, behalten wir uns vor.

Vordruck:

Einzelbestellung

DIN A 6. Block mit 100 Blatt. DM 3,80

Ihre Bestellung richten Sie bitte an:

DEUTSCHER APOTHEKER VERLAG
Sortimentsabteilung, Postfach 40, 7000 Stuttgart 1

Deutsche Apotheker Zeitung

Herausgeber:

Prof. Dr. Harry Auterhoff, Tübingen

Redaktionsleiter:

Dr. Paul-Hermann Berges, Apotheker

Redaktion:

Dagmar Lessmann

Dr. Brigitte Marschall, Apothekerin

Ingrid Veith

Regelmäßige Textbeilagen:

Pharmazie heute (Wissenschaftliche Beratung:

Prof. Dr. Dr. Ernst Mutschler, Frankfurt)

Beiträge zur Geschichte der Pharmazie

(Leitung: Dr. Paul-Hermann Berges, Stuttgart)

Die Krankenhaus-Apotheke

(Leitung: Ltd. Pharmaziedirektor Dr. Peter Frank, Mainz)

Neue Arzneimittel und Spezialitäten

PTA heute (Leitung: Dr. Horst Spogg, Stuttgart)

Die Apothekenhelferin

(Leitung: Ingeborg Meyer, Apothekerin, Reutlingen)

Apotheker und Kunst

(Leitung: Dr. Paul-Hermann Berges, Stuttgart)

Das Schaufenster

Verlag:

Deutscher Apotheker Verlag

Dr. Roland Schmiedel GmbH & Co.

Birkenwaldstraße 44, Postfach 40, 7000 Stuttgart 1

Die „Deutsche Apotheker Zeitung vereinigt mit Süddeutsche Apotheker Zeitung“ erscheint wöchentlich. Bezugspreis jährlich DM 126,- (einschl. DM 7,69 MwSt.); Vorzugspreis für Studenten jährlich DM 100,80 (einschl. DM 6,15 MwSt.). Einzelheft DM 3,50 (einschl. DM ,21 MwSt.) – Bestellungen nehmen jede Buchhandlung im In- und Ausland und der Verlag entgegen. Kündigung des Abonnements ist nur zum Jahresende möglich und muß bis 15. November des laufenden Jahres beim Verlag eingegangen sein.

Die in dieser Zeitschrift veröffentlichten Beiträge sind urheberrechtlich geschützt. Alle Rechte, insbesondere das der Übersetzung in fremde Sprachen, sind vorbehalten. Kein Teil dieser Zeitschrift darf ohne schriftliche Genehmigung des Verlages in irgendeiner Form – durch Fotokopie, Mikrofilm oder andere Verfahren – reproduziert oder in eine von Maschinen, insbesondere von Datenverarbeitungsanlagen, verwendbare Sprachen übertragen werden.

Auch die Rechte der Wiedergabe durch Vortrag, Funk- und Fernsehsendung, im Magnettonverfahren oder ähnlichem Wege bleiben vorbehalten.

Fotokopien für den persönlichen und sonstigen eigenen Gebrauch dürfen von einzelnen Beiträgen oder Teilen daraus als Einzelkopien hergestellt werden. Jede im Bereich eines gewerblichen Unternehmens hergestellte oder benützte Kopie dient gewerblichen Zwecken gem. § 54 (2) UrhG und verpflichtet zur Gebührenzahlung an die VG Wort, Abteilung Wissenschaft, Goethestraße 49, 8000 München 2, von der die einzelnen Zahlungsmodalitäten zu erfragen sind.

Mit Namen gezeichnete Artikel geben nicht unbedingt die Meinung der Schriftleitung wieder. Für unverlangte Manuskripte wird nicht gehaftet. Die der Schriftleitung angebotenen Beiträge dürfen nicht gleichzeitig in anderen Zeitschriften veröffentlicht werden. – Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen usw. in dieser Zeitschrift berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, daß solche Namen im Sinne der Wahrzeichen- und Warenenschutzgesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benutzt werden dürfen.



Verantwortlich für den Textteil: Dr. P.-H. Berges. Anzeigenleitung: Klaus Urbitsch, Anzeigenverwaltung: Margarete Petzold. – Sämtliche Stuttgart.

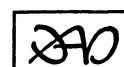
Konten: Landesgirokasse Stuttgart, Girokonto 2 149 079. Postscheckkonten: Stuttgart 174 63-709; Berlin West 1564-105. – Erfüllungsrecht Stuttgart.

Druck: Central-Druck Stuttgart, Reinsburgstraße 95-97, 7000 Stuttgart 1.

© 1980 Deutscher Apotheker Verlag, Stuttgart, Printed in Germany.

Z. Zt. gültige Anzeigenpreisliste Nr. 28 vom 1. 1. 1980. Anzeigenannahme für Berlin:

Joachim Kugler, Schützallee 45, 1000 Berlin 37 (Zehlendorf). Fernruf 8 01 80 59.



DEUTSCHER APOTHEKER VERLAG
STUTTGART