

Chimia 48 (1994) 443–444
© Neue Schweizerische Chemische Gesellschaft
ISSN 0009–4293

Das Centre de Recherches Agricoles (CRA) in St. Aubin und die Forschung der Division Tiergesundheit

Jean-François Graf*

Abstract. Research activities of the Animal Health division of *Ciba* in St. Aubin consist mainly in the discovery of new substances to maintain and improve the health of companion and farm animals, as well as in various services for research and development projects. An important screening set-up allows to test molecules from various origins for their ability to control endoparasites (mainly gastrointestinal worms), ectoparasites (mainly ticks, mites, and fleas) and microbial infections (mainly mastitis). A small group also works on immunological approach to parasite control. The service group deals with analytics, clinical chemistry and carries out safety trials in pharmacokinetics, tolerability, and residues. A modern and well equipped facility like the CRA is able to fulfill today's requirements for new products in the field of animal health.

1. Das CRA in St. Aubin

Das CRA wurde in den Jahren 1965 bis 1969 von der damaligen Firma *Geigy* im freiburgischen St. Aubin als landwirtschaftliche Forschungsstation erbaut und 1970 in Betrieb genommen. Heute, nach bald 25 Jahren, werden hier weiter Forschungsarbeiten der Agro-Divisionen Pflanzenschutz, Saatgut und Tiergesundheit betrieben. Deren Ziel ist, die Effizienz und Qualität der landwirtschaftlichen Produktion zu verbessern.

Das CRA umfasst 125 Hektaren, wovon 35 als Versuchsfläche für den Pflanzenschutz und 65 als landwirtschaftliche Nutzfläche eingesetzt werden. Der Rest teilt sich in Gebäude, Glashäuser und Grün- und Teichzonen auf. Von den rund 100 Mitarbeitern des CRA sind ungefähr 50 in der Forschung Tiergesundheit, 30 in der Forschung Pflanzenschutz und Saatgut, sowie 20 in Administration und Technische Dienste tätig.

In diesem Artikel werden die Forschungstätigkeiten der Division Tiergesundheit, hauptsächlich der sich im CRA abspielende biologische Teil, näher vorgestellt.

2. Die Division Tiergesundheit

Die Tiergesundheit, eine der kleineren Divisionen der *Ciba*, hat als Aufgabe, überlegene Produkte und Dienstleistungen zum Erhalt und zur Verbesserung der Gesundheit von Nutz- und Heimtieren bereitzustellen, sowie Insekten innerhalb und unmittelbar um die Gebäude herum zu bekämpfen. Die Forschung der Division ist auf der Suche nach Substanzen gegen Parasiten und Insekten, sowie neuartigen Methoden zur Bekämpfung von Infektionskrankheiten, hauptsächlich Euterinfektionen bei Kühen.

Die Forschung ist in drei Gruppen aufgliedert: Chemie, Biotechnologie und Biologie. Chemie und Biotechnologie sind in Basel zuhause und befassen sich hauptsächlich mit chemischer und fermentativer Synthese von neuen Substanzen. Das Auffinden von neuen Wirkstoffen aus verschiedensten Quellen, in letzter Zeit vermehrt auch Naturstoffe, gehört auch zur Aufgabe dieser Gruppen.

Die Gruppe Biologie befindet sich im CRA St. Aubin. Ihre Aktivitäten lassen sich in zwei Hauptgebiete aufteilen: ein eigentlicher Forschungsteil, auf die Identifikation und Charakterisierung von neuen Substanzen ausgerichtet, sowie ein Dienstleistungsteil zur Prüfung der Produktesicherheit.

Der Forschungsteil unserer Aktivität besteht hauptsächlich aus dem sogenann-

ten 'Screening'. Die uns zur Verfügung gestellten chemischen Verbindungen werden in verschiedenen Modellen sowohl auf ihre Wirksamkeit als auch auf ihre Verträglichkeit und Sicherheit in den oben-erwähnten Einsatzgebieten untersucht. Die klassische Reihenfolge eines solchen Screenings-Verfahrens geht vom *in vitro* Modell über das Labortier- zum Zieltier-Modell. Bei jeder Stufe werden untaugliche Substanzen eliminiert, und so müssen jährlich tausende von Molekülen geprüft werden, um alle paar Jahre ein neues Handelsprodukt auf den Markt bringen zu können. Substanzen werden gegen die wichtigsten Endo- und Ektoparasiten der Nutz- und Heimtiere getestet, insbesondere Magen- und Darmwürmer, Zecken, Räude milben, Schmeissfliegenlarven, Läuse und Flöhe. Auf dem Gebiet der Hygiene wird die Wirkung der Substanzen gegen Hausfliegen und Küchenschaben geprüft. Alle Parasiten und Schädlinge werden an Ort und Stelle gezüchtet.

Die Entwicklung des Screenings wird zurzeit sehr stark von den Bemühungen geprägt, vom Labortier-Modell wegzukommen um vom verbesserten *in vitro* Versuch direkt zum Nutztier übergehen zu können. In diesem Sinne wurden in unserer Forschungsgruppe kürzlich zwei Modelle entwickelt, welche jetzt erlauben, Flöhe und Zecken auf künstlichen Membranen zu füttern und so Substanzen zu prüfen, ohne das Wirtstier miteinzubeziehen. In den letzten Jahren wurde dieser recht traditionelle Vorgang zur Identifizierung von neuen Produkten mit moderneren Technologien ergänzt. So bemüht sich eine kleine Gruppe, in enger Zusammenarbeit mit führenden Instituten, Impfstoffe gegen Parasiten zu identifizieren und zu entwickeln.

Eine andere Gruppe versucht, die Parasitenbekämpfung auf 'biorationale' Art und Weise anzugehen, nämlich durch die Identifizierung von spezifischen Bausteinen der Parasiten (Rezeptoren, Enzyme), die gezielt mit bestimmten Molekülen angegangen werden können.

In der Gruppe 'Infektionskrankheiten' werden neuartige Substanzen, hauptsächlich Polypeptide, ebenfalls in einem kleinen Screening-Verfahren identifiziert und anschliessend direkt an der Ziege oder an der Kuh gegen Euterinfektion geprüft. Ziel ist hier, die Wartefristen, die bei Gebrauch klassischer Antibiotika den Verlust von grossen Mengen Milch zur Folge haben, drastisch zu reduzieren. Die Vorteile dieser Polypeptide sind einerseits ihre Wirksamkeit gegen antibiotika-resistente Bakterienstämme, andererseits die Tatsache, dass sie bei oraler Einnahme im Verdau-

*Korrespondenz: Dr. J.-F. Graf
Head Biology Research
Animal Health Division
CRA, *Ciba-Geigy* AG
CH-1566 St. Aubin

ungssystem zerstört werden und so zu keinen unerwünschten Nebeneffekten führen können.

Der Dienstleistungsteil liefert vielleicht eine weniger spektakuläre, aber umso wichtigere Arbeit auf der Seite der Produktesicherheit. Hier werden Analysemethoden für neue Substanzen entwickelt und validiert, die Vertraglichkeit der Produkte für das Zieltier abgeklärt, und die Rückstände, die bei der Applikation in den verschiedenen Geweben entstehen, erfasst. Pharmakokinetische Untersuchungen im Tier werden auch teilweise hier

durchgeführt. Diese Dienstleistungen sind sowohl für Forschungsprojekte als auch für die Erstellung von Registrierungsunterlagen für Entwicklungssubstanzen sowie für die technische Unterstützung von Handelsprodukten bestimmt.

Zusammenfassend besitzt *Ciba*, und insbesondere die Division Tiergesundheit, mit dem CRA eine moderne, gut ausgerüstete Forschungsstation. Der Schwerpunkt der Aktivitäten liegt nach wie vor in der Parasitologie. Die Arbeiten auf diesem Gebiet werden fortlaufend den neuen wissenschaftlichen Erkenntnissen angepasst,

neue Technologien werden nach Bedarf und Möglichkeiten entwickelt oder eingeführt. Die Projekte auf der Seite Infektionskrankheiten stellen eine Ergänzung unserer Tätigkeit im Gebiet der Tiergesundheit dar. Wie in der Vergangenheit sollen auch in Zukunft mit der aktiven Unterstützung des CRA Produkte gefunden und entwickelt werden, die den Zielen der Division Tiergesundheit gerecht werden.

Eingegangen am 6. Juli 1994

Chimia 48 (1994) 444–446
© Neue Schweizerische Chemische Gesellschaft
ISSN 0009–4293

Surface Chemistry of Silver Halide Microcrystals

Rolf Steiger*

Abstract. Experimental techniques to study the surface properties of silver halide crystals in the μm range, dispersed in gelatin, are discussed. The adsorption of sensitizing cyanine dyes and the properties of the adsorbed sensitizers on such silver-halide particles are studied by various surface techniques yielding complementary information necessary for a quantitative description of the spectral sensitization process.

Introduction

The *surface* of silver-halide (AgHal) microcrystals, dispersed in gelatin ('photographic emulsions'), plays a dominant role in the formation of *developable latent images* consisting of silver clusters which contain only a few Ag-atoms. After development of latent images by a reducing agent (e.g. hydroquinone), *macroscopic silver particles* ('photographic images') are formed with an autocatalytic amplification factor of *ca.* 10^9 . The quantum yield which determines the photolytic formation of these latent images is strongly influenced by recombination processes between photoelectrons and photoholes. *Surface states* play a dominant role in such

reactions. If sensitizing dyes are present on AgHal surfaces, the recombination centre for electrons and holes is located near the dye chromophore. The quantitative description of sensitizer molecules which have been organized by the *Langmuir-Blodgett* technique at the surface of evaporated AgHal layers has helped to understand electron-hole recombination [1][2]. By extrapolation of these results to the case of spectral sensitizers *adsorbed* on AgHal *microcrystal surfaces*, the quantum yield for latent image formation was increased by modifying the AgHal surface in the nm range [3].

Results

The physical properties of AgHal surfaces on nm scales have been studied by *atomic force microscopy* (AFM). Structural features like steps and terraces, dislo-

cations, epitaxial growth, and surface reconstruction (*Fig. 1*) have been revealed [4] on AgHal crystals with dimensions in the μm range (*Fig. 2*). For electrostatic reasons, the [111] surface of AgBr (NaCl-type lattice) should undergo substantial surface reconstruction, because it is composed of ions of the same sign. AFM has revealed this surface reconstruction (*Fig. 1*).

The *topographic* distribution of surface ions has been characterized by secondary-ion mass spectroscopy (SIMS) in the imaging mode (*Fig. 3*) using incident Ga^+ ions leading to very high lateral resolution [5][6]. Surface heterojunctions between I^- and Br^- ions in mixed AgHal microcrystals facilitate the charge separation between photoelectrons and photoholes (*Fig. 4*). Iodide ions in AgBr crystals

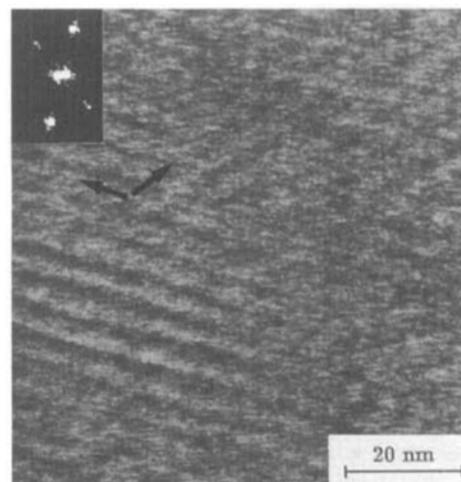


Fig. 1. High-resolution AFM image of the reconstructed [111] surface of a tabular AgBr microcrystal. The lines are aligned parallel to two $\langle 110 \rangle$ directions of the surface lattice (arrows). Period of the lines: 5.1 nm (bright spot) and 5.9 nm (weak spot). Intersection angle: 60° (insert: 2-dim. Fourier-spectrum, $57 \pm 4^\circ$ between both spots)

*Correspondence: Prof. Dr. R. Steiger
Ilford AG
r. Industrie 15
CH-1700 Fribourg