

KRALJEVINA JUGOSLAVIJA

UPRAVA ZA ZAŠTITU

Klasa 30 (6)



INDUSTRIJSKE SVOJINE

Izdan 1. Novembra 1931.

PATENTNI SPIS BR. 8415

Coffey Walter Bernard, lekar i Humber John Davis lekar, San Francisco, Kalifornija, U. S. A.

Terapeutske materije i postupci za njihovu izradu.

Prijava od 23. augusta 1930.

Važi od 1. februara 1931.

Traženo pravo prvenstva od 12. marta 1930. (U. S. A.).

Ovaj se pronalazak odnosi na terapeutske materije, koje imaju tu osobinu, da stabilizuju rastenje tkiva a koje, na osnovu tog svojstva, mogu sprečiti i ili uništiti rak, sarkomu i druge zle izraste. Pronalazak se odnosi i na postupak za izradu istih.

Cilj je pronalasku, da stvori takav materijal, koji neće, kad se naučno upotrebi, proizvoditi neželjena dejstva na normalno tkivo tela ili koju drugu telesnu poremećenost ili kakvu neželjenu reakciju na mestu injekcije ili prijema leka.

Proizvod po pronalasku sastoji se iz aktivnog principa, možda jednog hormona, koji se, verujemo, normalno proizvodi kao stabilizator rastenja tkiva u zdravom čovečijem telu. No ti su opiti pokazali, da koristan izvor aktivnog principa u telima životinja jeste kora nadbubrežne žlezde, i nama je pošlo za rukom, da iz dela kore ove žlezde, uključno i iz omotne opne, stvorimo jak ekstrakt, koji ima gore pomenute željene osobine.

Različiti postupci u izradi ekstrakta u opštim potezima jesu: pažljiva izrada iz svežih i podesno sačuvanih životinjskih žlezda, izbor jednog dela od kortikalne materije i njenog omota, izvlačenje iz odobrenog materijala aktivnog principa i to primenom toplote na vodenu smešu materijala, i uklanjanje neželjene materije iz rezultujućeg ekstrakta ili rastvora taloženjem i filtriranjem.

Tipičan postupak izvlačenja, po ovom pronalasku koji će radi ilustracije biti detaljno opisan, utrošio je oko 1500 nadbubrežnih žlezda od ovaca, napominjemo da se cela količina mora upotrebiti u roku od četiri dana od dana klanja životinje. Metode konserviranja se mogu upotrebiti takve, koje mogu odstraniti tu neizbegljivu brzu primenu. Žlezda drugih životinja, na pr. svinjske, mogu se isto upotrebiti, ali bolje su ovčije žlezde, zbog njihovog lakšeg dobavljanja, lakšeg konserviranja i boljih postignutih rezultata sa njima. Sve dok se žlezde ne upotrebe, one se drže u hladnom, ventiliranom sudu, čija temperatura treba da iznosi između 5 i 15°C. Najbolje je svaku žlezdu osloboditi svake masti ili prijanjajućeg tkiva, pri čem se ostavlja samo žlezda i njen opnasti omot. Žlezde se polom stavljaju u normalni slani rastvor — u medicinskom smislu reči — na temperaturi od oko 15°C, za vreme od tri do četiri minuta, da bi se time olakšala sledeća obrada.

Žlezde se zatim seku od pola do pola, pri čem se opna na kraćoj strani ostavlja istaknutom. Kako se za ovaj postupak uzima jedino kortikalna materija i njen omot, to se srednji deo pažljivo izvlači pod staklom za jako uveličavanje, i kako se srednji deo žlezde mora izvući, to sa njime izvlačimo i unutarnju jednu trećinu korteksa, tako da zadržavamo samo spoljne dve trećine

korteksa zajedno sa omotom. Cim se delovi žljezde priprave, oni se prvenstveno stavljaju u kakvu teglu i drže na temperaturi od oko 10°C. Ovaj rad treba da teče brzo, da bi se izbegle promene usled truljenja. Jasno je da materijal ne treba držati više od dvanaest časova u ovom stanju.

Pošto se celokupna količina žljezdanog materijala na ovaj način spravi, zapiše se njihova zapremina i materijal se fino usitni. Čista voda na pr. tripata destilirana sipa se u srazmeri 2½ dela vode, po zapremini, prema svakom delu žljezdanog materijala, po zapremini isto tako. i to pre sitnjenja. Ova se smeša ostavlja da stoji oko deset minuta, tako da se usitnjeni materijal potpuno zasiti vodom. Potom se smeša stavlja u podesan sud na pr. stakleni i izlaže toploti prvenstveno u vodenom kupatilu. Ovu toplotnu obradu smatramo kao vrlo važnu. Specijalne prilike mogu ubrzati promene u temperaturi a da ne razore dejstvo krajnjeg produkta. Naša istraživanja pokazuju da su pokazane temperature najbolje.

U vodenom kupatilu, temperatura smeše se penja do oko 60°C i od ove temperature se ona postepeno povišava za vreme od tri — četiri sata do 70°C. Obrada se nastavlja na ovoj poslednjoj temperaturi za vreme od šesnaest do dvadeset časova i onda se temperatura smeše podiže do 85°C i proces nastavlja pri istoj za vreme od jednog i po časa. Utvrdili smo da ovo postupno povišenje temperature, na pokazani način, daje jači ekstrakt nego što bi to dala nagla primena jedne i iste temperature.

Temperatura smeše se zatim smanjuje na 65°C i takva održava za vreme od 20 do 24 časova. U ma koje doba za vreme ove periode od 65°C ili čak i za vreme ranijih perioda — pošto se rastvor zagreje do 85°C — ali bolje je u početku periode od 65°C, dodajemo oko 10 minims razblažene (10%) hlorovodonične kiseline na svaki 1000 cm³ smeše. Dodavanjem kiseline za vreme periode od 65°C obezbeđeno je potpuno mešanje. Cilj je kiselini da olakša filtriranje, i njena količina treba da bude onolika, koliko je dovoljno, da se proizvede vrlo slaba kisela reakcija pri probi sa lakmusom. Povedene srazmere daju željeni rezultat. Mogu se upotrebiti i druge kiseline na pr. razblažena sirćetna kiselina.

Sad se smeša uklanja iz vodenog kupatila, potom ostavlja da se ohladi na temperaturi od oko 55°C zatim propušta kroz trostruku gazu i ostatak prešuje, dok se skoro sva tečnost ne izvuče. Čvrsta se materija odnosi i dobijena tečnost se posle

propuštanja kroz gazu odmah provodi kroz filter-papir i vodi u poznatu konzervirajuću količinu čvrstog etil-alkohola jačine 190. Zapremina sadržine alkohola u smeši filtrata i alkohola se potom povećava dodavanjem alkohola u količini, koja je dovoljna da prouzrokuje taloženje koloidalnih, suspenzivnih i rastvorenih materija na pr. ta količina je dva i po puta ili više veća po zapremini od filtrata.

Svaka druga podesna sredstva konzerviranja ili zaštite filtrata mogu se upotrebiti za vreme ceđenja i filtriranja.

Smeša se potom ostavlja da stoji za vreme od 24 časa na temperaturi od oko 15,5°C, da bi se postiglo isparenje i taloženje. Na toj temperaturi se tečnost otače ili izvlači, i obično filtrira kroz fini beli filter-papir, pri čem temperatura pada na oko 12,8°C na kojoj smeša ostaje za vreme od oko 36 časova, da bi se ponovo taložila, našta se ponovo otače i filtrira kroz fini beo filter papir, i ostavlja da stoji 12 časova pri istoj temperaturi.

Posle drugog filtriranja, prvenstveno kroz fini beli filter papir, destilira se sav alkohol, tako da ostaje vodeni rastvor bez alkohola. Rastvor se potom opet hladi, prvenstveno do 15,5°C, ostavlja da stoji 12 časova i opet otače i filtrira kroz beli fini filter-papir. Dobiveni filtrat se sipa u sterilne boce kroz porcelanski ili keramički filter, na pr. Bernfeld-ov tako da se ukloni svaka zaostala neželjena spoljna (strana) materija, uključno bakterije, klice, spore ili druga tela, koja nisu odstranjena prethodnim filtriranjem. Može se upotrebiti svaki dobar bakteriološki filter bio porcelanski ili ne. Naravno mora se najveća pažnja obratiti da bi se sprečilo zagađivanje.

Posle hlađenja i filtriranja u alkoholu, sledeći stupci rada nastaju na temperaturi od oko 15,5°C i to za celo vreme ostalog procesa. Vrlo dobri rezultati će se postići, ako se ovo učini bez temperaturske promene u veličini od 3°C više ili iznad 15,5°C. Stvarni opiti potvrđuju naše verovanje, da se najjači ekstrakti dobijaju iz stupnjeva i temperatura gore opisanih.

Da bi se sačinjavao ekstrakt na običnim, temperaturama dodaje se podesna količina kakvog zaštitnog sredstva na pr. najmanje 0.1% trikrezola. Mogu se upotrebiti i druga zaštitna sredstva na pr. timol, ali ona ne smeju destruktivno dejstvovati na aktivni princip ekstrakta ili nadražujući ili štetno na tkiva na mestu injekcije. Ova se smeša onda ostavlja da stoji neuznemiravana 36 časova, kada se pažljivo ispituje da li u njoj ima zamagljenosti (taloga). Ako se primeti zamagljenost, onda se rastvor opet filtrira kroz fini beo filter-papir i opet pušta

kroz porcelanski ili tome sličan filter. Kad se dobije rastvor, koji je potpuno bistar na kraju stajanja od 36 časova, prave se probne kulture i inkubiraju za vreme od 24 časova i ako se ne opazi rašćenje na kraju toga vremena, rastvor se sipa u sterilne boce. Tako dobiveni materijal je potpuno stabilan.

Injekcije se ekstraktom po pronalasku mogu se davati u potkožno tkivo, zgodno je u mišiću a dalje od mesta obolenja ili već zahvaćenog mesta. Doza se određuje prema prilikama svakog pojedinačnog slučaja i mi smo uspešno davali postepene doze od 1 mililitra do 1 cm³.

Kad se ovaj ekstrakt injicira u telo bolesnika, koji ima rak, sakromu i ili druge zle izraste (maligne) njega apsorbuje krvotok. Ne javlja se nikakva lokalna reakcija ako se ekstrakt stručno da. Obično u vremenu od 24 do 48 časova, posle prve injekcije tkivo obolelog mesta pokazuje dejstvo ekstrakta. Za ovaj ekstrakt je opaženo da razorava rak, sarkomu i druge zle izraste bez razoravanja ili povrede zdravih telesnih ćelija ili tkiva.

Obolenje može biti svuda u telu, na pr. duboko prikriveno u visceri ili srcu ili plućima ili u žlezdama ili drugim vitalnim organima, ali bez obzira na mesto obolenja nekroza nastupa odmah posle injekcije ekstrakta. Obolela tkiva bivaju uništena i preobraćena u mekanu, mrtvu ćeličnu masu, koja otpada kad to anatomske bude bilo moguće, ili ako je otklanjanje anatomske nemoguće, uklanjanje mrtvog tkiva sa tela može se izvesti hirurškim putem.

Za prvih nekoliko časova posle prve injekcije u većini slučajeva bol se usled bolesti znatno ublažava ili potpuno prestaje i druge povoljne fiziološke reakcije nastaju u većini slučajeva, na pr. smanjenje abnormalno visokog krvnog pritiska.

Naša istraživanja dovode nas do mišljenja, da je samotično oboljenje ono, koje izaziva poremećaj fizičkog sistema, prozrokovan ili praćen odsustvom ili nemanjem kakvog elementa, koji normalno služi za stabilizovanje rašćenja tkiva. Pod tim okolnostima neke telesne ćelije mogu početi rašćenje anarhično bez obzira na ostatak telesnih ćelija i one mogu rasti tako obično, da savladaju normalna tkiva. Rak i sarkoma su primeri takvog anarhičnog rašćenja gde epitelialne i slične ćelije raste na očevidno neodgovoran način. Izlazi da zli izrastki uključno rak jesu posledica gubitka ili slabljenja ili nemanja stabilizacionog principa ili hormona, tako da veštački dovod ovog principa ili hormona treba da vaspostavi ravnotežu i stabilizira rastne ćelije.

Napominjemo, da mi ne pretendujemo na to da smo ustanovili ovu teoriju kao zakon, već nas naša istraživanja vode na to, da verujemo da je to istina (tačno) i ona kao hipoteza objašnjava rezultate naših opita i povoljna dejstva usled injekcije.

Moguće je, da se aktivni princip — uzrok pomenutih rezultata — može postići i na koje drugo mesto i pomoću drugih specifičnih metoda, ili čak sintetično, ali koliko nam je poznato, kortikalni deo nadbubrežne žlezde jeste jedino mesto, gde se aktivni princip javlja u dovoljnoj koncentraciji, da bi terapeutske bio efikasan za namenjenu svrhu.

Ode god je u opisu ili zahtevima upotrebljen izraz „korteks“ ili kortikalna materija, izjavljujemo da taj izraz podrazumeva spojni ili kortikalni sloj žlezde sa ili bez omotne opne ili bez srednjeg dela.

Patentni zahtevi:

1. Postupak za izradu žlezdanog ekstrakta, naznačen time što se izolovani kortikalni deo nadbubrežnih žlezda obrađuje sa rastvaračem aktivnog principa istih a koji rastvarač nije škodljiv normalnom tkivu tela.

2. Postupak po zahtevu 1, naznačen time, što se izolovani kortikalni deo nadbubrežne žlezde obrađuje sa vodom, da bi se dobio vodeni rastvor aktivnog principa iste.

3. Postupak po zahtevu 1 i 2 za stvaranje nekroze na tkivu obolelog od raka, sarkome i drugih zlih izrasta, naznačen time, što se izolovani kortikalni deo nadbubrežne žlezde kuva u vodi na temperaturi od 60° do 85°C da bi se dobio vodeni ekstrakt, koji sadrži aktivni princip žlezde.

4. Postupak po zahtevu 1—3, naznačen time, što se kortikalni deo nadbubrežne žlezde kuva u vodi potpuno uz progresivno povećanje temperature od oko 60° do, ali ne preko, 85°C radi dobijanja vodenog ekstrakta, koji sadrži aktivni princip žlezde.

5. Postupak po zahtevu 1—4 naznačen time, što se kuva izolovana kortikalna materija od nadbubrežnih žlezda sa rastvaračem, da bi se obezbedio ekstrakt sa aktivnim principom materije, što se dodaje ekstrakt-materija za precipitiranje inertnih i škodljivih sastojaka i što se uklanja materija, koja se ne može filtrirati kao i precipitant iz tog ekstrakta.

6. Postupak po zahtevu 1—5 naznačen time, što se kortikalna materija kuva sa vodom na povišenoj temperaturi ispod nje ne tačke ključanja, da bi se dobio vodeni ekstrakt sa aktivnim principom materije, što se dodaje etil-alkohol kao povremeno

srestvo za konzerviranje i precipitant, i što se potom uklanja materija, koja se ne može filtrirati kao i alkohol.

7. Postupak po zahtevu 1—6 za dobijanje materije, koja proizvodi otpadanje i nekrozu raka, sarkome i drugih zlih izrasta na tkivu, naznačen time, što se kuva izolovana kortikalna materija iz nadbubrežnih žljezda u vodi na temperaturi od 60 do 85°C da bi se dobio vodeni ekstrakt, koji sadrži aktivni princip žljezde što se hladi taj ekstrakt, što se dodaje etil alkohol hlađenom ekstraktu, i što se uklanja nefiltrirani materijal i alkohol iz smeše.

8. Postupak po zahtevu 7, naznačen time, što se ekstrakt filtriran u etil alkoholu, hladi, tako dobivena smeša oslobađa nefiltrirajuće materije na temperaturi od 10 i 18°C i potom uklanja alkohol iz tečnosti.

9. Postupak po zahtevu 167 naznačen time, što se posle kuvanja u vodi kortikalne materije na temperaturi ne iznad 85°C i dodavanja etil alkohola, dobivena smeša ostavlja da stoji na temperaturi oko 15°C, zatim odvaja nefiltrirajuća materija, alkohol i ostavlja ta smeša da stoji na temperaturi od oko 120°C i što se potom

filtrira i neizfiltrirana materija dok se ne dobije stalno bistar rastvor.

10. Postupak po zahtevu 1, naznačen time, što se izolovana kortikalna materija nadbubrežne žljezde obrađuje sa vodom počev od temperature od oko 60°C zatim postepeno povišava temperatura do oko 70°C i održava ova temperatura oko 18 časova, potom povišava temperatura do oko 65°C i ova temperatura održava za vreme od oko 20 do 24 časova, što se hladi smeša do oko 55°C i filtrira u konzervirajuću količinu alkohola, podešava sadržina alkohola rezultujuće smeše do oko 2—2½ dela alkohola za svaki deo filtra, što se filtratna — alkoholna smeša ostavlja da stoji oko 24 časova na temperaturi od 15,5°C da bi se dobilo taloženje, što se smeša i dobiveni filtrat ostavlja da stoji oko 36 časova, na temperaturi od oko 12,8°C za vreme od 12 časova i opet filtrira, uklanja alkohol iz smeše destilacijom na temperaturi ispod 100°C; što se hladi slobodan alkoholni ostatak do 15,5°C i potom smeša ostavlja da stoji i da se prema potrebi filtrira na toj temperaturi, kroz bakteriološki filter, dok rastvor ne ostane potpuno bistar posle stajanja od oko 36 časova.