



PATENTNI SPIS BR. 13855

Chemische Forschungsgesellschaft m. b. H., München, Nemačka.

Materije za inkorporiranje u ljudska ili životinjska tela medicinskim, naročito hirurškim putem i postupak za njihovo spravljanje.

Prijava od 9 januara 1937.

Važi od 1 avgusta 1937.

Pravo prvenstva od 8 januara 1936 (Nemačka).

Predmet pronalaska je spravljanje poboljšanih materijala za depoe za sredstva sa terapeutskim ili kozmetičkim dejstvom, koja su podesna za inkorporiranje u ljudska ili životinjska tela medicinskim, naročito hirurškim metodama.

Na pr. unose se u tkivo depoi lekovitih sredstava da bi se izbegle česte injekcije rastvorenih lekova. Analogo se upotrebljavaju depo za dezinficijente, kozmetiku, kontrastna sredstva i anestetike. Dalji cilj unošenja ovakvih depoa je postizavanje lokalizovanog dejstva na jednu određenu oblast. Na pr. može se infuzijom jednog podesnog depoa u lumbalnoj anesteziji postići jedno segmentarno dejstvo anestetikuma, koji sadrži depo.

Depoe u naznačene svrhe spravljeni su do sada na bazi parafina, stearinske kiseline, voska i tome sl. Ovakve materijalijske imaju pored ostalog nezgodne osobine, što kao supstance koje su strane telu dejstvuju razdražujući na okolinu, što se mogu sterilizovati samo dodatcima sa baktericidnim dejstvom, ali koje povećavaju razdražujuće dejstvo i koje se ne resorbiraju. Upotreba poznatih materijala ove vrste nezgodna je i ne postoji mogućnost tačnog podešavanja njihovih osobina kao što su viskoznosti, plastičnosti i drugih koloidalnih osobina prema potrebama medicinske, naročito hirurške primene.

Nadeno je da u ovoj oblasti primene postoje sasvim nove materijalijske koje se jednim naročitim postupkom tretiranja mogu podesiti prema medicinskim potre-

bama sa najvećom tačnošću i uostalom nemaju navedene nedostatke dosadašnjih masa za plombe i depoe. To su polivinil-alkoholi različitih viskoziteta i njihovi parcijalni estri, acetali i etri kao i estar-acetali i smeše ovakvih jedinjenja, u koliko su još primetno u vodi rastvorne, zašta je nekim slučajevima dovoljno da u vodi nabubre. Ovi polivinil alkoholi imaju prvo tu prednost, što ne drže živo tkivo, nego podnose u proizvoljnim količinama bez reakcije, što se bez baktericidnih dodataka mogu učiniti apsolutno sterilnim, jer se mogu bez povrede njihovih osobina zagrevati na 130—140°C i što se podesnim dodacima, pre svega elektrolitima i naročito organskim kiselinama, kao mlečnom kiselinom, sirćetnom kiselinom i tome sl. u svakom stepenu mogu da učine podesnim za resorpciju. Dalja odlika im je što se podnose sa najrazličitijim lekovima, na pr. alkaloidima, kardiaca, preparatima žlezda i t. d. anestetikumima, dezinficijentima, kontrastnim sredstvima i kozmetičkim sredstvima. Naročito treba istaći što su veoma podesne kao nosači za jod, jodoform i druge jodne preparate. Sem toga mogu se ovim polivinil jedinjenjima u obliku rastvora, pikcija, pasta ili kao prašak, koji je pomoću rastvarača samo nabubren ili u obliku mase, koja se može mesiti odgovarajućim tretiranjem, sa iznenađujućom sigurnošću i egzaktnošću osobine tako izmeniti, da su zadovoljene potrebe medicine i hirurgije u pogledu lakog i pažljivog postupanja sa pacijentom, želje-

no krajnje stanje tačno, postignuto i sem tog otvara se mogućnost za sasvim nove primene.

Nadeno je da se ovaj cilj postizava tretiranjem rastvora, piktija, pasta i nabubrenih masa pomenutih proizvoda sa sredstvima, koja ih rastvaraju kao n. pr. glikolima, glicerinom, formaldehidom, ali pre svega vodom, koje koloidalne osobine ovih manje ili više homogenih smeša menjaju u pravcu, koji odgovara svrsi njihove primene. Upadljivi znak ovih promena je izmena viskoziteta u sledećem smislu: pri ovom radi se s jedne strane o tome da manje ili više pokretljivi rastvori određene koncentracije postanu gušći, želatinozni ili čvrsti, da se piktije učine još gušćim ili još čvršćim, da se kod pasta poveća čvrstina, da se plastične mase učine krutim ili ukrute, opšte kazano, da se egzaktno postepeno prevode pokretljive materije u žitkije ili gušće rastvore, piktije ili paste i na kraju u čvrste, krute mase sa nižom ili višom tačkom omekšavanja, da se poveća ili smanji topljivost, s druge strane da se na pr. masa paste učini želatinoznom do tečnom, šta više da se prevedu u tečnost. Ova promena može se postići fizičkim ili hemiskim odnosno koloid-hemiskim dejstvom ili kombinacijom ovih.

Pod uticajem fizičkih energija, kao na pr. zračenja, ali pre svega termičkim tretiranjem, može se kompleks koloidalnih osobina rastvora, pasta i t. d. u tom pravcu izmeniti, koji je u gore objašnjenom smislu okarakterisan povećanjem viskoziteta.

Kada se rastvori, paste i t. d. izlože dejstvu materija, koje na njih utiču tako da ih čine čvršćim, postizava se promena koloidalnih osobina u istom pravcu. Materije koje dejstvuju ščvrćavajući, su na pr. metalna jedinjenja koja imaju moć štavljena kao na pr. soli hroma, gvožđa i aluminijuma, dalje soli organskih kiselina, na pr. acetati, naročito natrium acetat. Ali jedinjenja metaloida koja štave, kao na pr. borna kiselina i borati imaju dejstva. Specifičko dejstvo u ovom pravcu imaju jednovalentni i polivalentni alkoholi kao na pr. etil alkohol i glicerol. Njihova osobina da prime vodu izaziva ili potpomaze na jedan naročit način ščvrćavanje koloida o kojima se ovde raspravljalo. Sasvim naročitog dejstva u ovom smislu imaju organske materije koje boje iz kongo-crveno i benzo-purpurinske klase kao i druge materije, koje boje sa ekvivalentnim dejstvom na koloidne. One deluju u vrlo malim i za pojedine bojene materije strogo specifičnim koncentracijama.

Ovde treba pomenuti još naročito dej-

stvo: u koliko na pr. jedna masa iz polivinilalkohola i vode, koja se ščvršćava na temperaturi tela, sadrži više jedne određene materije koja boji, u toliko je manja moć prijanjanja mase uz serozne kože ili druge delove tela. Na pr. kongo-crveno je od mnogo jačeg dejstva nego benzopurpurin. Prema tome može se zamenom kongo-crvenog u jednoj masi, koja postaje čvrsta na temperaturi tela a koja ne prijanja, sa određenom količinom benzopurpurina dobiti masu, koja jako prijanja. I ova modifikaciona mogućnost je važna: u nekim slučajevima na pr. pri ispunjavanju kaverni u gornjem delu pluća poželjno je, da umetnuta plomba prijanja uz površinu kaverne, da bi se sprečilo spuštanje pri disanju. Isto tako treba spraviti na pr. za segmentarno lokalizovanu lumbalnu anestezijsku jedan depo-materijal, koji prijanja pored ostalih specifičnih osobina na pr. male specifičke težine i sposobnosti, da u telu postane čvrst. U drugim slučajevima potrebno je da plombe leže u kaverni oblika džepa, po mogućnosti bez prijanjanja.

Navedenim fizičkim ili koloid-hemiskim metodama za ščvršćavanje daju se donekle rastvorima, piktijama, pastama ili plastičnim masama male koncentracije u pogledu čvrstoće osobine masa jako koncentrovanih, siromašnih u rastvaraču. Ovim se pored ostalog postizava, da se datoj svrsi odgovarajući čvrst depo, plomba i t. d. može da inkorporira uz dodatak nesrazmerno male količine telu strane supstance. U nekim slučajevima je pak na suprot ovom poželjno dobiti jednu po mogućstvu kompaktnu u supstanci bogatu masu za popunjavanje. U ovim slučajevima treba upotrebiti koncentrovane rastvore, piktije, paste ili plastične mase i smanjujući viskozitet postići konzistencu koja je potrebna za najprostije i najblaže inkorporiranje. I ovo uspeva po metodi shodnoj pronalasku za uticanje na koloidalne osobine smeša pomenutih polivinil alkohola sa rastvaračima naročito vodom. U ovu svrhu dodaju se rastvorima, pastama itd. organske kiseline, vinska kiselina, sirćetna kiselina i tome sl. Odgovarajućim odabiranjem komponenata i podesnim tretiranjem smeše može se postići da se u telo mogu unositi prvobitno u nesrazmerno žitkom i pokretnom stanju u supstanci vrlo bogate smeše i da tek u telu ekstrakcijom mlečne kiseline i tome sl. postignu konzistencu, koja se želi za krajnje stanje.

Naročita prednost postupka shodno pronalasku sastoji se u tome što se kao što će se pokazati sledećim primerima pomoću njega mogu spravljati sa velikom ek-

zaktnošću depoi lekova i tome sl., koji se pri umerenim temperaturama na pr. 40—44°C u tečnom obliku mogu injektirati i prema željenoj svrsi u telu na temperaturama ovog u intervalu 36—42° mogu ostaviti da očvrstnu i tako lokalizuju ili da se manje ili više difuzno raspodele. Ovim se na pr. kod ispunjavanja plućnih kaverni čini izlišnim resekcija rebra, koja je bila potrebna pri unošenju dosadašnjih plastik plombi i zamenjuje se jednom protom injekcijom. Postignut je i preokret u dosadašnjoj tehnici plućnih operacija, koje je bilo potrebno izvoditi pod smanjenim ili povećanim pritiskom. Nije više potrebno pri otvaranju thoraxa opasno savijanje mediastinuma sprečiti veštačkim uticajem na odnose pritiska, jer se pronalasku shodne polivinil mase mogu tako podesiti da se ove u tečnom obliku mogu injektirati u mediastinum i tamo ščvrstnuti i dejstvuju tako ukrućujući, da je sprečeno svako presavijanje. I u ovoj iznenađujuć korisnoj mogućnosti za upotrebu kao sredstvo za ukrućivanje pokazale se mase shodne pronalasku kao naročito dragocene.

Neka se sledećim primerima objasni pronalazak ne ograničavajući ga ni u koliko na primenjene specialne uslove, koncentracije i t. d.

Primer 1

U 1000 težinskih delova jednog 6% rastvora jako viskoznog polivinil alkohola u vodi, koji je lako pokretljiva tečnost dodati 2 težinska dela kongo crvenog. U sled ovog nastaje posle nekoliko sati geliranje i tačka omekšavanja penje se na približno 35°C. Masa je podesna za depoe svake vrste.

Primer 2

Kada se postupi po primeru 1 zamenjujući kongo crveno sa benzopurpurnom dobiva se jedan gel koji je žitkiji.

Primer 3

U 1000 težinskih delova 6% vodenog rastvora jako polimernog polivinil alkohola dodati 3 tehnička dela benzopurpurina, dobiva se žele sa tačkom želiranja od 27—28°.

Primer 4

Kada se pri načinu rada shodno primeru 3 zameni benzopurpurin sa jednom količinom kongo crvenog, viskozni rastvor ščvrstneće u jednu krutu masu sa ta-

čkom omekšavanja 42°. Masa se može zagrevanjem učiniti tečnom. Pri rashlađivanju ona zadržava ovo stanje još toliko da se sa jednom injekcijom može ubrizgati, na pr. kao sredstvo koje izaziva krućenje u mediastinumu.

Primer 5

1000 težinskih delova nekog 7% vodenog rastvora polivinil alkohola pomešati sa 4,2 težinska dela benzopurpurina. Ovim se dobiva žele sa tačkom želiranja 39,5°C, koji na pr. u obliku depoa za materije sa terapijskim dejstvom prijanja uz serozne kože i druge delove tela.

Primer 6

Kada se u primeru 5 zamene onih 4,2 težinska dela benzopurpurina sa 35 težinska dela kongo crvenog dobiva se jedna kruta masa sa tačkom ščvršćavanja 43—44° koja ne prijanja uz serozne kože i druge delove tela. Ona je podesna na pr. za depoe, koji treba da pokretno leže u telu.

Primer 7

Rastvor od 8,75% polivinil alkohola u vodi pomoću dodatka od 4,4 težinska dela kongo crvenog na 1000 težinskih delova rastvora učiniti čvrstom masom sa tačkom ščvršćavanja 44°C. 4 cm³ ove mase posle sterilizacije pola časovnim zagrevanjem na 120°C pomešati sa 1 cm³ sterilne, stoto normalne hlorovodonične kiseline, koja sadrži 7% kuhinjske i 200 morskoprasećih jedinica thyreotropog hormona.

Ova smeša ima tačku ščvršćavanja od 42—43°C, može da se posle zgrevanja na 44—45°C ubrizga u telo pomoću normalnog šprica za injekcije i postaje čvrsta u telu.

Patentni zahtev:

Postupak za poboljšanje depoa za sredstva sa terapijskim dejstvom iz smeša polivinilalkohola ili njihovih u vodi rastvornih derivata sa najmanje jednim rastvaračem za ovakva polivinil jedinjenja, naročito vode, naznačen time, što se ovakve smeše tretiraju sa dodacima, koji menjaju njihov viskozitet odnosno čvrstoću i uslove pod kojima postaju ove smeše krute, naročito sa materijama, koje boje, iz grupe kongo-crvenog i benzopurpurina ili sa materijama ekvivalentnog dejstva.

