

KRALJEVINA JUGOSLAVIJA

UPRAVA ZA ZAŠTITU



INDUSTRIJSKE SVOJINE

KLASA 30 (6).

IZDAN 1 JANUARA 1936.

PATENTNI SPIS BR. 12019

Pharmaceutisches & Serum Institut Dr. Hans Curtius, Konstanz, Nemačka.

Postupak za uklanjanje škodljivosti nespecifičnog sastavnog dela u serumima, vakcinama ili organskim preparatima it.d.

Prijava od 11 februara 1935.

Važi od 1 aprila 1935.

Kao što je poznato serumi pokazuju prilikom ubrizgavanja pore njihovog specifičnog dejstva još i jednu nespecifičnu osobinu, koja se kod lečenja opaža kao smetnja i često veoma štetno deluje i ima za posledicu serumsku bolest i anafilaktičke pojave. Uzrok ovih smetnji su pored ostalih poglavito još i telu strane belančevine seruma, koja prilikom ubrizgavanja uz obilaženje stomachno-crevnog kanala dospeva u krvotok i tamo izaziva teške pojave trovanja, protiv kojih se organizam gotovo ne može da brani.

Iz rečenog se vidi, da svaki specifični serum razvija dejstva dve vrste, jedna specifična a druga nespecifična.

Svi pokušaji da se dobije serum bez štetnih osobina i koji se pak daje per os i inače razvija odgovarajuće dejstvo propali su, jer delujuće materije — belančevina itd. — bivaju razorene u stomaku i crevima, pre nego što budu resorbovane usled njihovog dispersionog stanja.

Isto tako nije do sada pošlo za rukom da se specifični serum oslobodi nespecifičnog dejstva t. j. da mu se uklone štetna dejstva.

Predmet pronalaska se odnosi na postupak, kojim se obrađuju serumi koji pri peroralnom davanju zadržavaju kako njihova specifična dejstva a da pri tome ne budu razoreni u stomachno-crevnom kanalu, a tako isto gube i štetne osobine telu strane serumске belančevine, pri čemu se strana belančevina provodi u naročito stanje ili materijal, koji prema iskustvu na mesto štetnih osobina dobija za telo veoma visoko toni-

rajuće i krv obrazujuće dejstvo.

Gore izloženo važi i za takve serume, ali i samo za takve organske preparate i vaccine, koji se do sada nisu mogli per os davati, jer su njihovo dejstvo pri takvom načinu unošenja u telo gubili usled varenja i nisu pokazivali gore pomenute osobine. Dalje važi za normalni serum. surutku, i u opšte za belančevinu, da još nije bila podvrgnuta iskorišćavanju.

Poznato je da pepsin ima osobinu da dotle prijanja za belančevinu, dogodi se ona ne razloži, posle čega je pepsin opet slobodan. Dakle specifična komponenta seruma itd. je često sama belančevina ili je za belančevinu vezana, peptonizirana je obradom pomoću hlorovodonične kiseline čime se dovodi u stanje u kome gubi svoje dejstvo. Isto važi i za nespecifičnu komponentu.

Ovo dakle važi bilo da se serum sam za sebe obrađuje pepsin hlorovodoničnom kiselinom ili bilo da se uzeti serum svari u stomaku pomoću tamo nalazećeg se pepsina-belančevine. Opaženo je dakle, da prekidanje obrade seruma pomoću pepsin hlorovodoničnom kiselinom u izvesnom trenutku, kada on još nije potpuno svaren, ima za posledicu, da specifična komponenta zadržava svoje osobine, dok nespecifična ostaje vezana sa pepsinom. Dakle obrađivanjem sa pepsin hlorovodoničnom kiselinom do izvesnog određenog stepena varenja belančevina biva dovedena u određeno disperziono stanje, kod koga pepsin hlorovodonična kiselina stomaka više ne napada belančevinu i u kome je belančevina u crevu sposobna za resorpciju. Ako

se tako obrađeni serum unese per os, u stomaku se više neće promeniti. Kada on dospe u krvotok to će razviti nerazorena specifična komponenta njeno specifično dejstvo, dok nespecifična, za koju je pepsin vezan ne može više da vrši nikakvo nespecifično nadraživanje ili štetno da deluje, jer se ona nalazi u izvesnom određenom stanju iskorišćenja, koje je blisko neutralnoj belančevini. Dogod nespecifična belančevina pepsin kruži u neutralnoj ili lako alkalnoj krvi, ne nastaje nikakvo dejstvo. Ako ta pepsin belančevina sada dospetakod toga lečenja ukrvotok u po pravilu kiseloreagirajuće gnezdo bolesti, (uslovljeno raspadanjem tkiva) to će se kod svakog kruženja u gnezdu bolesti dalje vršiti varenje približno neutralne belančevine, a naročito u gnezdu bolesti, uslovljeno nadražajem specifične komponente, nastaje nagomilavanje krvi. Na ovaj će način nastati postepeno potpuno svarivanje neutralne belančevine i pepsin će biti slobodan. U lako alkalnoj krvi je delovanje pepsina uklonjeno. Kod svakog kruženja kroz gnezdo bolesti će slobodan postali pepsin razvijati svoje dejstvo i doveste do postepenog utapanja gnezda bolesti.

Od ovoga opažanja polazeći postupak prema pronalasku sastoji se u tome, što pepsinom i hlorovodoničnom kiselinom razblažen serum, vakcina ili organski preparat, dalje normalni serum, surutka ili još neiskorišćena belančevina i njihova mešavina bivaju izloženi određenoj temperaturi u inkubatoru, koja zavisi od vrste seruma itd., sve dotle, dok ne nastupi fermentaciono dejstvo t. j. sve dok nije počelo varenje. Ovo se pak prekida, pre nego što je potpuno nastupilo. Tada se hlorovodonična kiselina neutralizuje i (na određenoj izoelektričnoj tački) nastupa jako taloženje. Ako pustimo da ovo sporo taloženje belančevine dovede od samoga sebe do taloga, to taj talog sa sobom povlači najveći deo fermenta na dno, ako se neutralizacija vrši na određen način. Ako tada filtriramo tečnost, koja se nalazi iznad taloga na dnu, to možemo da utvrdimo, da istina ova tečnost pokazuje negativnu reakciju azotne kiseline ali ipak pozitivnu Biuret-reakciju, koja ipak nije sa peptonovom, ista.

Postupak se dakle razlikuje od poznatih time, što se varenje ne privodi kraju, nego se u izvesnom stadijumu vestački prekida.

Kod ovog postupka nastupa dakle iznenadujuće dejstvo da nespecifična škodljiva komponenta obradom pomoću pepsin hlorovodonične kiseline t. j. varenjem do izvesne granice, kada se ono prekida, prelazi u naročito delujuću komponentu. Dakle dobija se serum, koji se daje per os t. j. kada se uzme, zadržava svoje specifične osobine i ostaje zaštićen protiv delovanja stomahnog

soka ili crevnih sokova ili ostaje resorbovan u crevu.

Već su poznati postupci, kod kojih se serum ili organski preparati varenjem iskorišćavaju. Od ovih se pak pronalazak razlikuje u tome, što se prema njemu otprilike delujuće materije ne izoliraju od belančevine u kojoj su one vezane ili kojom su zatvoreni, nego se pod uticajem prekinutog fermentacionog procesa belančevina dovodi u određeno disperziono stanje sposobno za resorpciju, čime se postiže, da se organske materije koje su se do sada morale ubrizgavati sada daju peroralno, što do sada nije moglo da se dokaže kao poznato.

Tehničko dejstvo ovoga postupka sastoji se u tome, što se uspeva suprotno u odnosu na normalni serum ili t. sl. da se dobije serum, koji se daje per os i pri tome zadržava svoje specifično dejstvo a da pri tome ne izgubi ostale svoje osobine.

Radi boljeg razumevanja vrste i dejstva postupka navešćemo dva naročita slučaja:

1) Ako se na primer pod imenom tatarofizina poznati serum protiv tuberkule, koji se izrađuje od konja ili koza, razblaži pepsinom rastvorenim u hlorovodoničnoj kiselini pa se mešavina potom u inkubatoru postepeno zagreva na određenu temperaturu dogod ne nastupi fermentativno dejstvo i tada prekine varenje i neutralizuje hlorovodoničnu kiselinu, to na određenoj izoelektričnoj tački nastupa jako izlučivanje taloga, koji se potom kao i ranije dalje obrađuje. Posle taloženja ostala tečnost sadrži iznenadujuće do sada kod drugih terapija belančevinom još neopažene osobine. Ako se tada tako obrađeni serum na pr. da tuberkuloznoj životinji ili čoveku per os, to se može utvrditi prvo, da nastupa dejstvo koje je ravno specifičnom dejstvu injeciranog seruma itd., i drugo, da nespecifična komponenta nije razorena, nego je prevedena u materijal, koji nema nikakvog škodljivog dejstva, nego čak šta više ima izričito tonizirajuće i krv obrazujuće sposobnosti.

Ako se serum ne da tuberkuloznom čoveku ili životinjama, nego takvim se specifičnim oboljenjem eritropoetičnog sistema, kao što je to na pr. infektivna anemija konja, to brzo nastupa delovanje na organe, koji krv obrazuju, što se pokazuje time, što slika krvi uskoro postaje normalna. Kod tuberkuloznih tome na protiv bela krvna zrnaca se reduciraju na normalan broj, koja su inače bila veoma umnožena. Specifična komponenta utiče na belu sliku krvi, a nespecifična komponenta od koje je nastao nov materijal utiče na crvenu sliku krvi.

2) Do sada nije uspelo da se izradi delujući serum ili delujuća vakcina za lečenje bolesti raka. Pokušaji da se od životinjskih

tumora na, pr. od mišijeg raka ili čovečijih oteklin prema raznim postupcima izrade lekovita sredstva nisu uspeji.

Ako se preparira veštački proizveden mišiji rak izvađen iz životinje pa se doda toj oteklini posle usitnjavanja mešavina pepsin hlorovodonične kiseline, pa se zatim sve ovo stavlja na izvesno određeno vreme u inkubator pri određenoj temperaturi, da bi se varenje kod izvesne određene faze prekinulo u smislu pronalaska, to se tako dobija posle neutralizacije i sterilizacije tečnosti nalazeće se iznad taloga na dnu medijuma, koji je u stanju pošto se peroralno uzme da proizvede iznenađujuće dejstvo i lečenje čak i kod jako napredovanih oteklin.

Za oba opisana slučaja potrebni serum ili vakcina dobijaju se na sledeći način:

Primer 1. 100 cm³ tuberkuloznog seruma (tanatofizin) razblaži se sa 10 mgr pepsina i 2 cm³ hlorovodonične kiseline. Mešavina se stavlja u inkubator i u njemu se postepeno zagreva za vreme od 3 i 1/2 sata na 37°C. Kada je ta temperatura postignuta ne samo u inkubatoru nego i u serumu, to se inkubacija vrši sve dotle pod stalnim nadzorom, dogodi reakcija azotne kiseline ne počne negativno da deluje, ali biuret reakcija još uvek nije ista sa peptonovom. Potom se mešavina uklanja iz inkubatora i sve dotle se neutralizira normalnom natronovom lužinom, dogodi se na jednoj određenoj izoelektričnoj tački ne izvrši jako izlučivanje taloženjem belančevine. Ova izoelektrična tačka leži za tanatofizin kod Ph 7. Pošto belančevina sama padne na dno, to se iznad nje nalazeća se tečnost sterilizuje. Mora se primetiti da serum pre inkubiranja razređujemo u srazmeri 1:10.

Primer 2. Jedna određena vrsta mišijeg raka se usitni i sa 700 mgr pepsina i 2 cm³ hlorovodonične kiseline se rastvori u 100 cm³ destilisane vode. Mešavina se kao i ranije zagreva na 40°C pa se potom inkubira 1 i 1/2 sata. Potom se neutralizuje. Izoelektrična tačka leži na 7, 9. Dalje se postupak kao i kod primera 1.

Kod infekcioznog abortusa goveda i infekciozne anemije kod konja postupa se na sledeći način:

Primer 3. 500 cm³ tečne čiste kulture prouzrokovaca Bang-ovog abortusa razblaži se sa 500 mgr pepsina i 100 cm³ hlorovodonične kiseline, posle čega se mešavina u roku od 2—6 sati posteno zagreva na 37°C. Vreme početka varenja je zavisno od ulaska određenih kontrolnih reakcija. U daljem se postupak kao i kod primera 1.

Primer 4. 1000 cm³ seruma infekciozne anemije konja razblaži se sa 10 mgr pepsina i 2 cm³ hlorovodonične kiseline pa se mešavina kao i ranije zagreva na 37°C u roku

od 2—6 sati. Potom se vrši neutralizacija a ostalo kao i kod primera 1. Svi se preparati udešavaju na sadržinu Ph od 7, 2.

Rezultat pronalaska, da serum, vakcine itd., i to takve vakcine, koje su do sada gubile svoje dejstvo, kada su davane per os, pronalaskom se preinačavaju tako, da one zadržavaju svoje terapijsko dejstvo a da kako serum tako i vakcine gube svoju škodljivu komponentu i na mesto nje nastupa materijal, koji vrši povoljno dejstvo kako na zdravo tako i na bolesno telo, dovodi nas na misao o ranoj terapiji, pod čime treba sledeće razumeti:

Ako se na pr. tanatofizin serum ili vakcina za rak izmešaju sa nešto mleka, pa se dnevno redovno uzimaju, to će specifična terapijska osobina doći do delovanja u vremenu, baš kada se obolenje desilo. Takvim ranim uticajem na obolenje može se bez daljega isto izlečiti. Na taj način data je mogućnost profilaksu pomoću rane terapije da zamenimo.

Takva rana terapija može se preduzeti sa svakim serumom ili svakom vakcinom, koja je određena za izvesno specifično obolenje. Usled toga nastaje pak i mogućnost da se mešanjem najraznovrsnijih seruma, koji su obrađeni prema postupku i koji se daju per os, istovremeno štite ljudi i životinje protiv više infekcioznih bolesti.

Postupak prema gore izloženim primerima može se proširiti na svaki specifični serum i vakcinu.

Kod upotrebe normalnog seruma, s rutke itd. pokazalo se, da i ovde nastaje tonizirajuća i krv obrazujuća materija pod uticajem ovoga postupka.

Razlika postoji samo u tome, što se ovde ima posla sa peroralno delujućom nespecifičnom terapijom pomoću nadraživača od belančevine, čila je najznačajnija osobina uplivanje na celokupnu izmenu materije zajedno sa krvnim žlezdama.

Kao primeri neka posluže sledeći:

Kada se normalni serum prema postupku obrađuje tačno kao kod specifičnih materija, to se može utvrditi, da kod davanja seruma prilikom hranjenja stoke zajedno sa hranom nastaje delovanje na promenu materije i opšte stanje osećanja kod životinja zaostalih u razvoju, kao što se to može opaziti samo prilikom ubrizgavanja nespecifične belančevine u cilju terapije nadraživanjem. Tako se razvijaju prasici ili mlade svinje, koje u razviću imaju kakve teške smetnje, u zdrave životinje pod uticajem hranjenja uz dodavanje normalnog seruma, izrađenog prema gore pomenutom postupku, koje se ne razlikuju od ostalih životinja samo svojim boljim izgledom, nego i njihovom većom težinom, te se stoga može računati i sa sigurnim dobitkom.

Razumljivo je da se prema postupku obrađeni serumi itd. mogu upotrebiti i kao materija za ubrizgavanje, dakle mogu se neposredno ubrizgati u krvotok.

Patentni zahtev:

Postupak za izradu tečnog leka, koji se uzima per os na pr. protiv tuberkuloze ili

karcinoma uz upotrebu uobičajenog proteolitičkog procesa, naznačen time, što se odgovarajući serumi, vakcine ili organski preparati, ali i normalni serum, surutka (maja) ili uopšte iskorišćenju još neizložena belančevina zagrevaju sa pepsinom i hlorovodoničnom kiselinom do nastupanja fermetativnog dejstva, pa se potom posle neutralizovanja hlorovodonične kiseline tečnost odvoji od taloga i eventualno se izfiltrira.