

KRALJEVINA JUGOSLAVIJA

UPRAVA ZA ZAŠTITU



INDUSTRIJSKE SVOJINE

KLASA 30 (6)

IZDAN 1 AVGUSTA 1937.

PATENTNI SPIS BR. 13451

Kaštel tvornica hemijsko-farmaceutskih proizvoda d. d., Zagreb, Jugoslavija.

Postupak za spravljanje lekovitog sredstva dejstvom jodoforma na guajakol.

Prijava od 17 oktobra 1936.

Važi od 1 marta 1937.

Već je predloženo spravljanje uljanog leka protiv tuberkuloze zagrevanjem guajakola i jodoforma (Wiener Medizinische Wochenschrift 1923, strana 158—159). Spravljanje ovog t. zv. „guajakol-jodoforma“ vršilo se zagrevanjem 1 tež. dela jodoforma sa 5 tež. delova guajakola, a zagrevanjem se produžilo sve dotle, dok se iz mrke tečnosti u vidu sirupa nije odvojio jodoform, te se do sada smatralo da ovaj preparat zahvaljuje svoje lekovito dejstvo sadržini na jodoform.

Ako se zagrevanjem produkta iz guajakol-jodoforma odstranjuju oni delovi, koji su srazmerno lakše isparljivi, kao na primer nepromenjen guajakol-jodoform ili kao što su nusprodukti kao jodmetil — metilenjodid, brencatehin, onda se dobija jedan smosalti ostatak, koji pokazuje vrlo jako lekovito dejstvo. Ako se ne odstranjuju velike količine nepromenjenih polaznih produkata, kao guajakol i jodoform kao i nusprodukti kao brencatehin, jodmetil i t. d. onda je s jedne strane jako smanjeno dovoljno doziranje stvarnih lekovitih materija, s druge strane spomenute materije kao štetne sprečavaju terapeutsku primenu. Ova okolnost može biti razlog, da se takav preparat, koji je postao poznat iz citiranog medicinskog časopisa nije mogao uvesti u terapiji.

Na osnovu spomenutih saznanja može se sa dejstvom jodoforma i guajakola prema ovom pronalasku dobiti produkt sa vrlo visokim dejstvom, ako se po završetku reakcije odstranjuju nepromenjene polazne materije, kao i lako isparljivi nusprodukti, ali se može i tako postupati, što se polazne materije jodoform i guajakol

upotrebljavaju u molekularnom odnosu od približno 1:3 u cilju izbegavanja nepotrebnog suviška jedne od polaznih materija i što se u ovom slučaju ne odstranjuju eventualne nepromenjene polazne materije. Ali se mogu i obe mere t. j. izbor približnog molekularnog odnosa polaznih materija od 1:3 i odstranjivati još postojećih malih količina lakše isparljivih materija zajedno upotrebljavati. Hemiske reakcije, koje nastaju dejstvom jodoforma na guajakol nisu još do sada objašnjene, ali je već utvrđeno da pri tome nastupa razvijanje jodmetila. Pokazalo se korisnim zagrevanje jodoforma i guajakola produžiti sve dotle, dok nastaju znatne količine jodmetila. Dalje se pokazalo korisnim temperaturama reakcije izabrati između 105—115°, pošto kod većih temperatura nastupa raspadanje materija, koje je vezano sa jakom promenom boje u mrku boju. Imajući ove tačke gledišta u vidu pokazalo se, da se naročito dobar uslov reakcije nalazi pri zagrevanju od oko 110° za vreme od 40—60 časova. Pokazalo se korisnim, započeti reakciju kraćim zagrevanjem kod nešto veće temperature, na primer kod 120—125°, a zatim produžiti kod niže temperature na primer kod 110°.

Odstranjenje lako otparljivih sastojaka reakcione mešavine može se vršiti na primer destilacijom na visokom vakuumu, na primer pod 1 mm žive, na vodenom kupatilu, ili kod nešto veće temperature, a pri tome dejstvjuće materije ostaju u zaostatku. Ove lako otparljive materije mogu se odstraniti ekstrakcijom sa onim rastvornim sredstvima, koja se sa vodom ne mešaju, na primer benzolom, toluolom,

hloroformom, pošto se dejstvujuće materije u ovim rastvornim sredstvima uopšte ne ili samo malo rastvaraju. Ali se mogu ove nepotrebne materije odstraniti i sa destilacijom sa vodenom parom ili na drugi način.

Produkt dobiven prema postupku pokazuje dejstvo, koje sprečava razvijanje bakterija i upotrebljava se između ostalog i kao lekovita materija.

Primeri:

1.) 1 tež. deo jodoforma i 5 tež. delova guajakola zagrevaju se oko 12 časova na temperaturi od 120° zatim se odstranjuju sve lakše otparljive materije destilacijom na vodenom kupatilu u vakuumu od 1 mm. Ostatak iznosi oko 0,4 tež. dela. Isti predstavlja smolastu amorfnu materiju crno-crvenkaste boje, koja rastvorena u vodi sa sadržinom alkohola pokazuje lepo crveno obojenje.

2.) 1 tež. deo jodoforma i 1 tež. deo guajakola po kraćem zagrevanju na oko 120° zagrevaju se oko 50 časova na temperaturi od 107°, stvaranje od oko 0,35 do 0,45 tež. delova jodmetila može se utvrditi iz gubitka težine. Reakciona mešavina je kod normalne temperature produkt sličan asfaltu ali su osobine iste kao što su navedene u primeru 1.

3.) 1 tež. deo jodoforma i 1,2 tež. dela guajakola po kraćem zagrevanju kod oko 120—125°, zagrevaju se 40—60 časova na oko 107°. Zatim se isparljivi sastojci odstranjuju destilacijom na vodenom kupatilu pod vakuumom od 1 mm. Ostatak iznosi oko 0,7 tež. delova.

4.) Upotrebljavaju se polazni produkti u količinama, koje su navedene u prethodnom primeru.

Po završetku reakcije izliva se reakciona mešavina pod snažnim mešanjem u vruć toluol. Zatim se uz dalje mešanje ostavi da se hladi. Po odlivanju toluola (filtrisanjem i centrifugisanjem) i t. d. i odstranjivanjem ostatka toluola lakim zagrevanjem u vakuumu, dobiva se smolasti produkt sa osobinama, koje su navedene u prethodnom primeru.

Produkt dobiven prema ovim primerima pokazuje sadržinu na metoksi od oko 8—10%. Ovaj sadrži i dalje jod ali delimično u onom obliku, koji se može sa vodom lako odstraniti.

Patentni zahtevi:

1.) Postupak za spravljanje lekovitog sredstva dejstvom jodoforma na guajakol, naznačen time, što se, ili po završetku reakcije odstranjuju nepromenjeni polazni produkti i ostali lako isparljivi nusprodukti, ili se molekularni odnos dejstvujućih polaznih produkata jodoforma i guajakola izabere u približnom odnosu od 1 : 3, ili ako se obe mere zajedno primenjuju.

2.) Postupak po zahtevu 1, naznačen time, što se dejstvo jodoforma i guajakola vrši kod temperature od 105—115°.

3.) Postupak po zahtevu 1 i 2 naznačen time, što se nepromenjene polazne materije i lakše isparljivi nusprodukti odstranjuju destilacijom u vakuumu.

4.) Postupak po zahtevu 1 i 2 naznačen time, što se reakciona mešavina ekstrahuje sa rastvornim sredstvima, koja se ne mešaju sa vodom, kao što su benzol, toluol i što se nerastvorljivi produkt odvaja na primer filtriranjem, centrifugiranjem i t. d.