



PATENTNI SPIS BR. 5387.

Chemisch Pharmazeutische A. G., Bad Homburg, Nemačka.

Postupak za izradu terapijski upotrebljivih rastvora iz bazisnog kinina.

Prijava od 25. maja 1927.

Važi od 1. oktobra 1927.

Za injekciju upotrebljavani kininsko soni rastvori često izazivaju jaka dražuća dejstva. Tako je na pr. poznato, da injekcije slano-kiselih kinin-uretan rastvora ne samo što često jako bole, već kadkad izazivaju dugotrajne infiltrate i nekroze. (sравни npr. Berliner klinische Wochenschrift N° 58 608).

Prijavioc je sebi postavio zadatak, da gradi nedražuću vodenu rastvoru pomoću stvarno po sebi u vodi nerastvorljivog bazisnog kinina. Ovaj zadatak je na izvanredan način rešen time, što je se kininska baza rastvarala u rastvorima kininske soli i to prvenstveno u prisustvu drugih materija, koje povećavaju rastvorljivost.

Kao vrlo podesan solvent pokazao se je fenil-dimetil-piracolon, zatim dolaze u obzir kao primese, koje potpomažu rastvaranje, na pr. izovaleramid i drugi amidi alifatičnih kiselina, zatim po sebi poznati solventi, kao na pr. uretani.

Pronalazak daje tu korist, što se kombinovanom primenom kininske soli i bazisnog kinina mogu praviti vodeni rastvori sasvim određene željene reakcije, na pr. takvi, da se oni mogu prilagoditi tačno reakciji krvi ($pH = 7,4$) ili tkiva ($pH = 7,2$). U ostalom bazisni kininski rastvori imaju prema neutralnim rastvorima kininske soli veću dezinfekcionu snagu, koja po Michaelis (klinische Wochenschrift 1922, 231) zavisi od pH -vrednosti i rasti sa povećanim alkaliziranjem.

Primeri:

1. U rastvoru od 40 delova kinin-hlor-

hidrata u 1000 delova vode rastvori se na toploti 1.5 delova bazisnog kinina. Pri hladjenju postaje bistar rastvor alkalne reakcije. Dok je prema lakmusu neutralan rastvor kinin-hlorhidrata kiseo u smislu odredbe reakcije merenjem koncentracije vodoničnih jonova — pri čem je ova odredba jedino merodavna za biološke procese — ($pH = 6,5$) novi rastvor pak ima vrednost $pH = 7,4$, dakle odgovara reakciji krvi.

2. U rastvoru od 80 delova formiatnog kinina u 1000 delova vode na vrelo se rastvaraju 2 dela bazisnog kinina. Po hladjenju postaje bistri alkalni rastvor, koji ima pH vrednost = 7.5.

3. U 80 delova kinin-laktata u 1000 delova vode na vrelo se rastvaraju 4 dela bazisnog kinina. Vrednost pH ohlađenog bistrog alkalnog rastvora je 7,7.

Kao što je napred pomenute, može se rastvorljivost bazisnog kinina u vodenim kinin-sonim rastvorima povećati još i dodavanjem drugih rastvarača, kao na pr. fenil dimetil-pirazon, izovaleramid i tome slično. Ako se na pr. načini koncentrisani vodeni rastvor u vodi teško rastvorljivog kinin-hlorhidrata rastvaranjem obe soli u prisustvu kakve materije, koja povećava njenu rastvorljivost, i to, ako se upotrebi najmanja količina te materije, koja je potrebna, da kinin-so drži u rastvoru, onda se u taj rastvor može uneti u većoj meri još bazičnog kinina.

Primer 4: U rastvoru od 10 delova izovaleramida u 90 delova vode na vrelo se rastvaraju 10 delova kinin-hlorhidrata i

jedan deo bazisnog kinina. Po hladjenju filtrirani bistri rastvor, čija zapremina iznosi oko 100 delova, ima vrednost $\text{pH} = 7,6$.

Dalja ispitivanja su pokazala, da se pri upotrebi fenil-dimetil-piracolona kao rastvarača za bazisni kinin može proći bez dejstva kinin-soli. Dakle pomoću ove primese mogu se čisto bazisni kininski rastvori praviti u vodi. Ovde se dobija i ta korist, što se kombinovanom upotrebom kinina i fenil-dimetil piracolona manifestuju pojačana terapijska dejstva, što je između ostalog potvrđeno i od Bürgi-a (sравни medizinische klinische Wochenschrift, 1926, 22).

Može se na pr. načiniti rastvor, koji u 100cc vode sadrži 30 gr. bazisnog kinina i koji je u svima srazmerama razredljiv u vodi, dok na pr. odgovarajući ali sa poznatim rastvaračem uretanom načinjeni rastvor, izdvaja kinin pri razredjivanju sa vodom.

Patentni zahtevi:

1. Postupak za izradu terapijski upotrebljivih vodenih rastvora bazisnog kinina, naznačen time, što se baza kinina rastvara u rastvoru kinin-soli prvenstveno u prisustvu drugih materija, koje povećavaju rastvorljivost na pr. fenil dimetil piracolon i tome slično.

2. Postupak po zahtevu 1, naznačen time, što se delimičnim reagiranjem vodenog rastvora kinin-soli, koji eventualno može sadržati još materije, koje pojačavaju rastvorljivost na pr. fenil-dimetil-piracolon proizvodi pomoću alkalija ili tome slično rastvor bazisnog kinina.

3. Postupak po zahtevu 1, naznačen time, što se pri upotrebi fenil dimetil-piracolona kao rastvarača ne traži prisustvo kinin-soli.