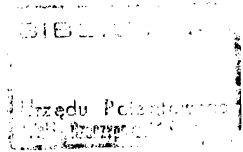


30 marca 1932 r.

CO7C 169/38

URZĄD PATENTOWY



RZECZYPOSPOLITEJ POLSKIEJ

OPIS PATENTOWY

Nr 15534.

Kl. 12 p 17.

„Pharmagans” Farmaceutisches Institut
Ludwik Wilhelm Gans A. - G.
(Oberursel, Niemcy).

Sposób otrzymywania preparatów hormonowych.

Zgłoszono 16 kwietnia 1930 r.

Udzielono 29 stycznia 1932 r.

Pierwszeństwo: 30 kwietnia 1929 r. (Niemcy).

Wiadomo, że kwas dezoksycholowy posiada własność tworzenia związków addycyjnych z pewnymi związkami, jak np. z węglowodorami, jak ksylen, naftalen, ketonami jak kamfora, oraz z aldehydami, fenolami.

Stwierdzono obecnie, że zapomocą kwasu dezoksycholowego można przeprowadzać również i hormony, np. adrenalinę, tyroksynę, insulinę, hormony płciowe, hormony przedniej i tylnej przysadki mózgowej oraz inne podobne ciała w związki, posiadające cenne własności. Zapomocą tegoż kwasu dezoksycholowego można przera-

biać również takie związki, jak np. związki o charakterze soli, związki hormonów lub przejściowe ich postacie, jak np. jeszcze niedekarboksylowane, nieutleniane i niemetylowane postacie adrenaliny, dwuoksyfenyloalanina, lub też hormony albo produkty, zawierające pierwotne ich postacie, jak np. preparaty endokrynowe z gruczołów wewnętrznego wydzielania, na związki addycyjne, zawierające hormo-

Następnie udało się stwierdzić, że zamiast kwasu dezoksycholowego można stosować i inne kwasy żółciowe, jak np. kwas

cholowy, albo też związki, jak np. ich sole, estry lub pochodne kwasów żółciowych.

Związki addycyjne otrzymuje się, np., w ten sposób, że na hormon, np. insulinę, działa się kwasem dezoksycholowym lub cholowym w obecności rozpuszczalników, przyczem jeden składnik rozpuszcza się w rozpuszczalniku, drugi zaś dodaje w postaci rozpuszczonej lub stałej. A więc, np. insulinę dodaje się do wodnego roztworu kwasu dezoksycholowego, przyczem powstaje rozpuszczalny w wodzie związek addycyjny. Zamiast wody za rozpuszczalnik mogą również służyć wodne roztwory, np. roztwory soli, lub też rozpuszczalniki organiczne, np. alkohol, eter octowy, aceton, lodowaty kwas octowy lub podobne ciecze, albo też mieszaniny rozmaitych, np. zawierających wodę lub bezwodnych rozpuszczalników. Jako rozpuszczalniki lub ciała sprzyjające rozpuszczaniu mogą między innymi służyć lipoidy (glicerydy, fosfatydy) tłuszcze, oleje, kwasy tłuszczowe, np. kwas olejowy, steryny, następnie ciała podstawowe tego rodzaju związków lub ich pochodne albo ich mieszaniny lub wreszcie ich mieszaniny z takimi rozpuszczalnikami, jak np. alkohol, lodowaty kwas octowy.

Można np. rozpuścić w odpowiednim rozpuszczalniku, np. w lodowatym kwasie octowym, kwas dezoksycholowy, cholowy lub sól któregośkolwiek z tych kwasów, a do otrzymanego roztworu dodać hormon, np. adrenalinę. Następnie można również do kwasu olejowego lub oleju arachisowego dodać roztwór zawierający adrenalinę oraz roztwór np. kwasu cholowego w lodowatym kwasie octowym. W ten sposób otrzymuje się doskonale przyswajalne preparaty, rozpuszczające się w lipoidach, olejach, tłuszczach, kwasie olejowym i podobnych rozpuszczalnikach.

Można również łączyć składniki zamiast w postaci roztworów w stanie mniejszego lub większego rozdrobnienia, niekiedy rozdrobnione aż do stanu koloidalnego względ-

nie do stanu rozproszenia w postaci zawiesiny cząsteczkowej w odpowiednim zawierającym wodę lub bezwodnym środowisku dyspersyjnym. Celem uzyskania pożądanego stopnia rozdrobnienia tych ciał można się posługiwać znanymi urządzeniami, np. koloidalnymi młynami, albo np. chemicznymi lub fizycznymi sposobami strącania lub przeprowadzania ciał w stan kłaczkowaty.

W danych przypadkach składniki można dodawać w stanie ciekłym lub upłynnionym pod wpływem ogrzewania, albo też można jeden składnik stosować w stanie płynnym, a drugi w stałym, najkorzystniej rozdrobnionym, albo też w postaci roztworu lub zawiesiny.

Niekiedy związki addycyjne nie powstają natychmiast, lecz dopiero po upływie pewnego okresu czasu w zależności od rodzaju składników i warunków pracy, np. zależnie od rozpuszczalnika, stężenia roztworu, temperatury i t. d.

Do preparatów, otrzymanych według niniejszego wynalazku, można podczas dodawania składników lub później do wytworzonych produktów dodawać rozmaite ciała, np. takie, które posiadają lecznicze działanie lub zwiększają trwałość lub przyswajalność preparatów albo też polepszają ich smak. Tego rodzaju dodatki mogą wchodzić z kolei w reakcje chemiczne ze związkiem addycyjnym lub jego składnikami.

Wynalazek umożliwia otrzymywanie preparatów hormonalnych, posiadających inne, częściowo lepsze własności, niż służące za materiały wyjściowe hormony lub ciała hormonalne w postaci pierwotnej, jak np. dwuoksyfenyloalanina albo ciała zawierające hormony, jak np. preparaty z gruczołów wewnętrznego wydzielania. Można, np., przeprowadzić hormony nierozpuszczalne lub trudno rozpuszczalne w wodzie w związki addycyjne, które z kolei łatwo się rozpuszczają w wodzie, lub też

hormony nierozpuszczalne lub trudno rozpuszczalne w innych rozpuszczalnikach, np. w olejach, można przeprowadzić w postaci rozpuszczalną w oleju ewentualnie przy pomocy środków sprzyjających rozpuszczaniu.

W szczególności można z hormonów, stosowanych dotychczas, np., wyłącznie do wstrzykiwań, otrzymywać preparaty, które używa się doustnie, otrzymując przytem doskonałe wyniki. Naprzykład insulinę, stosowaną dotychczas tylko podskórnie, można w postaci związku addycyjnego, np. z kwasem dezoksycholowym, stosować doustnie, przyczem uzyskuje się skutek zasadniczo różny, niż w przypadku insuliny stosowanej podskórnie. Związki addycyjne działają, np., w ciągu paru tygodni prawdopodobnie dlatego, że nagromadzają się w organizmie, gdzie zostają zużyte w miarę potrzeby. Następnie w porównaniu z insuliną, stosowaną podskórnie, preparaty otrzymane według wynalazku wykazują zwiększoną tolerancję względem węglowodanów, a przy stosowaniu ich nie zachodzi obawa przedozowania i pojawienia się ataków.

Przykład I. Insulinę w ilości odpowiadającej wagowo 10.000 jednostkom rozpuszcza się, np., w roztworze 1 g soli sodowej kwasu dezoksycholowego, rozpuszczonej w ilości destylowanej wody, odpowiadającej pożądanemu końcowemu stężeniu.

Przykład II. Insulinę w ilości odpowiadającej wagowo 10.000 jednostkom rozpuszcza się, np., w roztworze 1 g kwasu cholowego, rozpuszczonego w ilości destylowanej wody, odpowiadającej pożądanemu końcowemu stężeniu.

Przykład III. Insulinę, w ilości odpowiadającej wagowo 10.000 jednostkom, rozpuszcza się, np., w roztworze 1 g oczyszczonej żółci, rozpuszczonej w ilości destylowanej wody, odpowiadającej pożądanemu końcowemu stężeniu.

Przykład IV. Insulinę w ilości odpowiadającej wagowo 10.000 jednostkom rozpuszcza się np. w roztworze 6 g kwasu cholowego, rozpuszczonego, np., w 50 cm³ lodowatego kwasu octowego, a otrzymany roztwór wolno wlewa się, mieszając, do ilości kwasu olejowego, odpowiadającej pożądanemu końcowemu stężeniu.

Przykład V. Insulinę w ilości odpowiadającej wagowo 10.000 jednostkom rozpuszcza się, np., w roztworze 6 g kwasu cholowego, rozpuszczonego, np., w 50 cm³ lodowatego kwasu octowego, a otrzymany roztwór wolno wlewa się, mieszając, np., do ilości oleju arachisowego, odpowiadającej pożądanemu końcowemu stężeniu. Olej arachisowy przed dodaniem roztworu insulinowego zadaje się roztworem, np., 6 g kwasu cholowego w 50 cm³ lodowatego kwasu octowego.

Przykład VI. 0,5 g adrenaliny rozpuszcza się, np., w roztworze 1 g soli sodowej kwasu dezoksycholowego, rozpuszczonej w ilości destylowanej wody, odpowiadającej pożądanemu końcowemu stężeniu.

Przykład VII. 0,5 g adrenaliny rozpuszcza się w roztworze 1 g kwasu cholowego, rozpuszczonego w 15 cm³ lodowatego kwasu octowego, a otrzymany roztwór wolno wlewa się, mieszając, do ilości kwasu olejowego, odpowiadającej pożądanemu końcowemu stężeniu.

Przykład VIII. 0,5 g adrenaliny rozpuszcza się, np., w roztworze 15 cm³ lodowatego kwasu octowego, a otrzymany roztwór wolno wlewa się, mieszając, np., do ilości oleju arachisowego, odpowiadającej pożądanemu końcowemu stężeniu. Olej arachisowy przed dodaniem roztworu adrenaliny zadaje się roztworem, np., 6 g kwasu cholowego w 50 cm³ lodowatego kwasu octowego.

Zastrzeżenie patentowe.

Sposób otrzymywania preparatów hormonalnych, znamieny tem, że hormony,

jak np. insulina, lub ich związki, lub też materiały zawierające powyższe ciała, albo ich mieszaniny, poddaje się działaniu kwasu dezoksycholowego lub innych kwasów żółciowych lub też ich soli, albo ich związków pochodnych, w obecności zawierających wodę lub bezwodnych rozpuszczalników, lub też środków ułatwiających rozpuszczanie, albo wreszcie w obec-

ności mieszanin takich ciał, wytwarzając związki addycyjne.

„Pharmagans“

Farmaceutisches Institut
Ludwik Wilhelm Gans A. - G.

Zastępca: Inż. J. Wyganowski,
rzecznik patentowy.