

14 stycznia 1933 r.

2

A61k 17/16

URZĄD PATENTOWY



RZECZYPOSPOLITEJ POLSKIEJ

OPIS PATENTOWY

Nr 17213.

Kl. 30 h 3.

Walter Bernard Coffey
(San Francisco, California, Stany Zjednoczone Ameryki)
i John Davis Humber
(San Francisco, California, Stany Zjednoczone Ameryki).

Sposób wytwarzania środka leczniczego przeciwko nowotworom złośliwym.

Zgłoszono 8 września 1930 r.

Udzielono 15 października 1932 r.

Pierwszeństwo: 12 marca 1930 r. (Stany Zjednoczone Ameryki).

Wynalazek niniejszy dotyczy sposobu wytwarzania środka leczniczego, który posiada własność powstrzymywania wzrostu tkanek i pozwala, dzięki tej własności, niszczyć carcinomę, sarkomę i inne nowotwory złośliwe.

Przetwór, otrzymany według wynalazku, zawiera albo składa się z czynnika aktywnego, przypuszczalnie hormonu, który prawdopodobnie bywa normalnie dostarczany jako stabilizator wzrostu tkanek w zdrowym ciele ludzkim. Doświadczenia wykazały, że źródłem tej czynnej zasady w ciałach zwierząt jest kora gruczołu nadnerkowego. W

myśl wynalazku udało się przyrządzić z substancji korowej tego gruczołu, łącznie z powlekającą go błoną, wyciąg, który posiada pożądane wyżej wspomniane własności.

Wytwarzanie wyciągu, ogólnie biorąc, polega na starannym przygotowaniu świeżych lub odpowiednio przechowanych gruczołów zwierzęcych, na wyborze części substancji korowej i jej powłoki, na wyciągnięciu wodą z wybranego materiału czynnej zasady zapomocą ogrzewania i na usunięciu niepożądanych substancji z otrzymanego wyciągu albo roztworu zapomocą strącania i filtrowania.

Do wytworzenia wyciągu według niniejszego wynalazku, stosuje się około 1500 nadnerkowych gruczołów owczych, przy czym jest pożądanem, aby cała ta ilość była użyta w ciągu czterech dni od czasu zabicia zwierzęcia. Ewentualnie mogą być gruczoły, odpowiednio przechowywane. Gruczoły innych zwierząt, na przykład świń mogą być użyte, lecz odpowiedniejszymi są gruczoły owcze, ponieważ mogą one być otrzymane wszędzie, są łatwiejsze w przyrządzaniu i dają lepsze wyniki. Do chwili użycia, gruczoły są przechowywane w zimnym wentylowanym zbiorniku, temperaturę którego należy utrzymywać pomiędzy 5° i 15°C. Każdy gruczoł należy oczyścić z tłuszczu lub przylegających tkanek, pozostawiając tylko gruczoł i jego błonę powlekającą. Następnie gruczoły te umieszcza się w fizjologicznym roztworze soli kuchennej w temperaturze około 15°C w ciągu trzech do czterech minut w celu ułatwienia następującej obróbki.

Gruczoły następnie przecina się od wierzchołka do wierzchołka, pozostawiając powłokę na krótszej stronie nienaruszoną. Ponieważ używa się w sposób według wynalazku tylko substancji korowej i powłoki, tłuszcz zostaje starannie wycięty pod silną lupą tak, że do części usuwanej dołącza się część, wynoszącą około wewnętrznej $\frac{1}{3}$ kory, czyli pozostaje tylko zewnętrzne dwie trzecie kory w przybliżeniu, wraz z powłoką. Po takim przygotowaniu gruczołów zostają one umieszczone w słoju i przechowywane przy temperaturze około 10°C. Praca musi postępować szybko w celu uniknięcia zmian gnilnych. Prawdopodobnie materiał nie powinien być przechowywany w tym stadium dłużej niż 12 godzin.

Po przyrządzeniu w ten sposób całej ilości materiału gruczołowego, zostaje on drobno zmacerowany. Dodaje się wtedy czystej wody w rodzaju potrójnie destylowanej wody w stosunku dwóch i pół części objętościowych wody na każdą część objętościo-

wą materiału gruczołowego przed maceracją, poczem mieszaninę pozostawia się w spokoju w ciągu około dziesięciu minut tak, że zachodzi dokładne nasycenie materiału zmacerowanego. Mieszaninę tę wkłada się do odpowiedniego naczynia w rodzaju szklanej flaszki i ogrzewa najlepiej na kąpieli wodnej.

W kąpieli wodnej temperatura mieszaniny zostaje podniesiona do około 60°C i zostaje stopniowo zwiększana w ciągu około $\frac{3}{4}$ godziny do około 70°C. Przeróbka trwa przy tej temperaturze od szesnastu do dwudziestu godzin, poczem temperatura zostaje podniesiona do około 85°C, i trwa w tych warunkach około półtorej godziny. Takie stopniowe podnoszenie temperatury w sposób wspomniany sprzyja wytwarzaniu się silniejszego wyciągu, niż przy zastosowaniu odrazu jednakowej temperatury.

Temperatura mieszaniny zostaje następnie obniżona do 65°C i utrzymana na tym poziomie w ciągu dwudziestu do dwudziestu czterech godzin. W jakiegokolwiek chwili podczas tego 65°C okresu ogrzewania albo nawet podczas okresu poprzedniego, t. j. po ogrzaniu rozczynu do 85°C, lecz najlepiej na początku okresu ogrzewania do 65°C dodaje się około 0,616 cm³ 10%-wego kwasu solnego na każde 1000 cm³ mieszaniny. Przez dodanie kwasu na początku okresu ogrzewania do 65°C osiąga się dokładne przemieszanie, jak również zostaje ułatwione filtrowanie. Należy też użyć tylko tyle kwasu, ile potrzeba do wytworzenia bardzo słabo kwaśnej reakcji przy próbie zapomocą lakmusu; podana proporcja zwykle daje taki wynik. Można również stosować inne kwasy w rodzaju rozcieńczonego kwasu octowego.

Następnie wyjmuje się mieszaninę z wodnej kąpieli, pozwala jej ostygnąć do temperatury około 55°C, cedzi ją się przez gazę trzywarstwową i wyciska pozostałość dopóty, dopóki nie otrzyma się całej prawie cieczy. Materiał stały zostaje usunięty i o-

trzymana ciecz bezpośrednio po przedczeniu wpuszcza się przez bibułę do konserwującej ilości czystego 95%-go spirytusu etylowego. Zawartość spirytusu w mieszaninie filtratu ze spirytusem zostaje zwiększona przez dodanie spirytusu w ilości wystarczającej do stracenia substancji koloidalnej zawieszanej względnie rozpuszczonej, na przykład do dwóch i pół razy lub więcej w stosunku do objętości filtratu.

Wszelkie inne odpowiednie środki konserwacji filtratu podczas przedczenia i filtrowania mogą być również zastosowane.

Po tym zabiegu daje się mieszaninę odstać w ciągu 24 godzin przy temperaturze około 15,5°C w celu zmetnienia i osadzenia się, poczem ciecz zostaje zlana albo ściągnięta zapomocą syfonu i przefiltrowana najlepiej przez cieką białą bibułę do filtrowania, przyczem temperatura spada do około 12,8°C, przy której to temperaturze ciecz pozostawia się w ciągu około 36 godzin w celu umożliwienia dalszego zmetnienia i osadzania się. Wtedy znowu się ciecz zlewa i filtruje, najlepiej przez białą cieką bibułę do filtrowania, i daje się jej odstać w ciągu około dwunastu godzin przy tej samej temperaturze.

Po następnem jeszcze przefiltrowaniu, najlepiej przez białą cieką bibułę do filtrowania, oddestylowuje się cały spirytus tak, że pozostaje roztwór wodny pozbawiony spirytusu. Roztwór zostaje znowu oziębiony najlepiej do 15,5°C, poczem pozostawia w spokoju dwanaście godzin, a następnie ponownie się go zlewa i filtruje przez cieką białą bibułę do filtrowania. Otrzymany filtrat zostaje przepuszczony do butelek wyjałowionych przez filtr porcelanowy albo z ziemi krzemionkowej, w rodzaju Berkefelda, tak, że zostaje wyjałowiony, jak również pozbawiony wszelkich niepożądanych obcych substancji, które nie zostały usunięte przez poprzednie filtracje.

Po oziębieniu i przefiltrowaniu wyciągu do spirytusu, jak to było opisane powyżej,

pozostałą część procesu wykonywa się przy temperaturze około 15,5°C. Bardzo dobre rezultaty otrzymuje się przy wahaniami temperatury nie większych, niż 3°C powyżej lub poniżej tej temperatury, jednakże jak wykazały próby, najbardziej silny wyciąg otrzymuje się przy kolejności i temperaturach opisanych powyżej.

W celu konserwacji wyciągu przy temperaturach zwykłych, dodaje się odpowiednią ilość środka ochronnego, co najmniej 0,1% i nie więcej niż 0,2%, najlepiej trójkrezolu. Można stosować i inne środki ochronne w rodzaju tymolu, lecz nie powinny one niszczyć działającego czynnika wyciągu, lub drażnić tkanki przy wstrzykiwaniach. Otrzymane wyciągi pozostawia się w spokoju przez trzydzieści sześć godzin, po upływie zaś tego czasu, w razie zmetnienia, roztwór zostaje znowu przefiltrowany, najlepiej przez białą cieką bibułę do filtrowania, i znowu przepuszczony przez porcelanowy lub równoważny filtr. Gdy się osiągnie roztwór, który po upływie trzydziestu sześciu godzin jest zupełnie przezroczysty, płyn zostaje zbadany bakterjologicznie zapomocą próbnych kultur, które się wytrzymuje przez dwadzieścia cztery godziny. Jeżeli po upływie tego czasu okaże się, że wyciąg jest jałowy, rozlewa go się do odpowiednich wyjałowionych naczyń i zakorkowuje. Stwierdzono, że przygotowany w ten sposób wyciąg jest bardzo trwały.

Wyciąg według wynalazku może być wstrzykiwany gdziekolwiek w podskórną tkankę, najlepiej w rękę i w oddaleniu od miejsca złośliwego nowotworu.

Wyciąg według wynalazku, wstrzyknięty choremu na raka, sarkomę lub na inny złośliwy nowotwór, zostaje wchłonięty do krwiobiegu. Nie zachodzi przy tem miejscowa reakcja, ani też ogólne konstytucjonalne zaburzenia, gdy wyciąg jest odpowiednio zastosowany, i zwykle w dwadzieścia cztery do czterdziestu ośmiu godzin po zastrzyknięciu tkanki chorej powierzchni

uwidoczniają jego działanie. Stwierdzono, że wyciąg ten jest w stanie zniszczyć rakiomę, sarkomę lub inne złośliwe nowotwory, nie niszcząc lub nie uszkadzając normalnych tkanek ciała.

Niezależnie od umiejscowienia się choroby, wkrótce po zastrzyknięciu wyciągu rozpoczyna się nekroza. Chore tkanki zostają zniszczone i zamieniają się w miękką masę martwych komórek, która stopniowo zostaje usunięta przez sam organizm w zwykły sposób, albo też można dokonać tego zapomocą środków chirurgicznych.

W ciągu kilku godzin po pierwszym zastrzyku w większości przypadków ból właściwy chorobie, jak znaleziono, staje się znacznie mniej dotkliwy lub nawet całkowicie ustaje, w większości przypadków zachodzą inne dodatnie fizjologiczne reakcje w rodzaju zmniejszenia nadmiernie wysokiego ciśnienia krwi.

Wszędzie gdzie w opisie i w zastrzeżeniu jest mowa o „korze” lub „substancji korowej” należy rozumieć, że oznacza to zewnętrzną albo korową warstwę gruczołu, czy to razem z błoną powlekającą, czy to bez tej ostatniej, lecz za wyłączeniem tłuszczu.

Zastrzeżenia patentowe.

1. Sposób wytwarzania powstrzymującego rozrost złośliwych nowotworów środka leczniczego z substancji korowej gruczołów nadnerkowych, starannie oddzielonej od części rdzeniowej, znamieny tem, że substancję korową estrahuje się wodą destylowaną w temperaturze 60 — 85°C, poczem wyciąg uwalnia, po ochłodzeniu, od składników obojętnych lub szkodliwych w drodze strącania alkoholem etylowym i przesą-

czania, a wreszcie osad usuwa się sposobami znanymi.

2. Sposób według zastrz. 1, znamieny tem, że ekstrakcję wodną rozpoczyna się w temperaturze około 60°C, podnosi z wolna temperaturę tę do mniej więcej 70°C i utrzymuje ją w ciągu około 18 godzin, poczem podnosi temperaturę do mniej więcej 85°C na czas około 1½ godziny, obniża następnie do mniej więcej 65°C i taką temperaturę utrzymuje w ciągu 20 do 24 godzin, chłodzi powstały wyciąg do 55°C i filtruje do konserwującej ilości alkoholu, regulując zawartość tegoż w otrzymanej substancji do 2½ części objętościowych na każdą część objętości filtratu, pozostawia mieszaninę filtratu z alkoholem w spokoju w ciągu około 24 godzin w temperaturze około 15,5°C w celu dania jej możności zmetnienia i osadzenia się, filtruje mieszaninę i pozostawia otrzymany filtrat w spokoju w ciągu około 36 godzin w temperaturze 12,8°C w celu dania możności dalszego zmetnienia i osadzenia się, przesącza mieszaninę i pozostawia ją w spokoju w temperaturze około 12,8°C na czas około 12 godzin i ponownie przesącza, usuwając zawartość alkoholu w mieszaninie zapomocą destylacji w temperaturze poniżej 100°C, oziębia wolną od spirytusu pozostałość do około 15,5°C, pozostawia następnie mieszaninę w spokoju, przesącza ją ewentualnie w tej temperaturze przez filtr bakteriologiczny, dopóki roztwór nie stanie się po odstaniu przez 36 godzin zupełnie przezroczysty.

Walter Bernard Coffey.

John Davis Humber.

Zastępca: M. Skrzypkowski,
rzecznik patentowy.