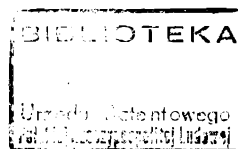


URZĄD PATENTOWY



C 12k 5/00

RZECZYPOSPOLITEJ POLSKIEJ

OPIS PATENTOWY

Nr 24455.

Kl. 30 h, 6.

Pharmazeutisches & Serum Institut Dr. Hans Curtius
(Konstanz, Niemcy).

**Sposób unieszkodliwiania składnika niespecyficznego w surowicach,
szczepionkach, organopreparatach i środkach podobnych.**

Zgłoszono 21 lutego 1935 r.
Udzielono 26 stycznia 1937 r.

Jak wiadomo, surowice przy szczepieniu wykazują obok swego działania specyficznego właściwość niespecyficzną, która przy leczeniu powoduje zaburzenia, a często działa szkodliwie wywołując chorobę posurowiczą i objawy analifaktyczne. Zaburzenia te, obok innych przyczyn, należy przypisać głównie działaniu obcego białka surowicy, które zaszczepione w okolicy przewodu żołądkowo-jelitowego dostaje się do krwiobiegu i powoduje tam ciężkie objawy zatrucia, przeciwko którym organizm jest często bezbronny.

Z powyższego wynika, że surowica swista wykazuje dwojakie działanie: specyficzne i niespecyficzne.

Wszelkie usiłowania otrzymania surowicy, nie posiadającej właściwości szkodliwych i ujawniającej odpowiednie działanie przy podaniu doustnym, zawiodły, ponieważ substancje czynne, jak białko i t. d., ulegają w żołądku i jelitach rozkładowi, zanim zdążą się zresorbować w stanie rozproszenia.

Dotychczas zaledwie w słabym stopniu udało się pozbawić surowicę specyficzną działania niespecyficznego, to znaczy usunąć jej działanie szkodliwe.

Przedmiotem wynalazku niniejszego jest sposób takiego traktowania surowic, ażeby przy podaniu doustnym zachowały one z jednej strony swoje działanie specy-

ficzne nie ulegając rozkładowi w przewodzie pokarmowym, a z drugiej strony ażeby straciły swoje szkodliwe właściwości obcego białka surowiczego, przy czym to obce białko zostaje przeprowadzone w specjalny stan lub też w substancję, która zgodnie z doświadczeniem nabiera zamiast właściwości szkodliwych dla organizmu bardzo cennego działania tonizującego i krwiotwórczego.

Powyższe dotyczy również takich organopreparatów i szczepionek, których dotychczas nie można było podawać doustnie, ponieważ przy tym sposobie wprowadzania do organizmu traciły one wspomniane właściwości wskutek trawienia i nie wykazywały właściwości wyżej wymienionych. Poza tym dotyczy to surowicy normalnej, serwatki i wogóle białka, które jeszcze nie podlegało odbudowie.

Wiadomo, że pepsyna wykazuje właściwość przylegania do białka aż do chwili, gdy zostanie ono ostatecznie rozszczepione, po czym pepsyna znowu się uwalnia. A zatem specyficzny składnik surowicy i t. d., która często sama jest białkiem lub jest związana z białkiem, pod wpływem obróbki kwasem solnym peptonizuje się, a tym samym przechodzi w stan, w którym traci swe działanie. To samo dotyczy składnika niespecyficznego.

Dotyczy to zarówno przypadku, w którym surowica jako taka zostanie potraktowana pepsyną z kwasem solnym, jak i przypadku, w którym przyjęta surowica ulegnie strawieniu w żołądku przez znajdujące się tam połączenie białka z pepsyną. Obecnie spostrzeżono, że przerwanie traktowania surowicy kwasem solnym z pepsyną w chwili, gdy surowica jest jeszcze niecałkowicie strawiona, powoduje to, iż składnik specyficzny zachowuje właściwości swoiste, natomiast składnik niespecyficzny zostaje związany z pepsyną. Mianowicie przez traktowanie kwasem solnym z pepsyną aż do pewnego określone-

go stopnia strawienia białko zostaje przeprowadzone w pewien określony stan rozproszenia, w którym kwas solny z pepsyną w żołądku nie narusza już tego białka i w którym białko to może podlegać resorpcji w jelitach. Jeżeli więc tak obrobioną surowicę podać doustnie, to w żołądku nie ulegnie ona żadnej zmianie. I następnie skoro dostanie się ona do krwiobiegu, to niezniszczony składnik specyficzny ujawnia działanie swoiste, natomiast składnik niespecyficzny, związany z pepsyną, nie może spowodować podrażnienia niespecyficznego, ani działać szkodliwie, ponieważ znajduje się w pewnym określonym stanie rozkładu zbliżonym do stanu białka obojętnego. Dopóki związek białka z pepsyną krąży w krwi obojętnej lub słabo zasadowej, to wogóle żadne działanie nie ujawnia się. Jeżeli jednak to połączenie białka z pepsyną przy tej obróbce dostanie się w krwiobiegu do (z reguły) kwaśno reagującego ogniska schorzenia, co jest uwarunkowane rozpadem tkanki, to przy każdorazowym przepływie w ognisku schorzenia trawienie prawie obojętnego białka postępuje dalej dopóty, aż w ognisku schorzenia powstanie zawał krwi, spowodowany przez podrażnienie składnikiem specyficznym. W ten sposób nastąpi stopniowo całkowite strawienie białka obojętnego i pepsyna uwolni się. W krwi słabo zasadowej działanie pepsyny jest zniesione. Przy każdorazowym przepływie przez ognisko schorzenia uwolniona pepsyna ujawnia swe działanie i doprowadza do stopniowego wessania ogniska schorzenia.

Opierając się na tym spostrzeżeniu sposób według wynalazku niniejszego polega na tym, że surowicę, szczepionkę albo organopreparat, jak również surowicę normalną, serwatkę albo jeszcze nieodbudowane białko zadaje się pepsyną i kwasem solnym i mieszaninę tę ogrzewa się w termosacie w określonej temperaturze (zależnej

od rodzaju surowicy lub wymienionych ciał) dopóty, aż nastąpi działanie fermentacyjne, to jest aż rozpocznie się trawienie. Trawienie to jednak przerywa się przed jego całkowitym zakończeniem. Następnie zobojętnia się kwas solny, przy czym następuje znaczne wytrącenie osadu (w określonym punkcie izoelektrycznym). O ile temu, powoli wypadającemu białku pozwoli się na samorzutne osadzenie się, to porywa ono większą część fermentu ze sobą na dno naczynia, w którym się osadza, jeżeli zobojętnienie uskuteczni się w sposób określony. Jeżeli potem odsączy się ciecz zebraną ponad osadem, to można stwierdzić, że ciecz ta wykazuje odczyn negatywny wobec kwasu azotowego, jednakże uwidocznia pozytywną reakcję biuretową, która jednak nie jest reakcją charakterystyczną peptonu.

A zatem sposób niniejszy różni się od sposobów znanych tym, iż trawienie prowadzi się nie do końca, lecz przerywa się je sztucznie w określonej fazie pracy.

Dzięki temu sposobowi powstaje więc nieoczekiwane działanie, polegające na tym, że wysoce szkodliwy składnik niespecyficzny przekształca się w składnik szczególnie czynny przez potraktowanie kwasem solnym z pepsyną, to jest przez strawienie w określonym stopniu, w którym zostaje ono przerwane. Otrzymuje się więc surowicę, która podana doustnie, czyli przyjęta, zachowuje swe właściwości specyficzne i jest zabezpieczona przeciwko działaniu soku żołądkowego lub soków jelitowych i daje się pochłaniać w jelitach.

Znane są już sposoby, w których surowicę lub organopreparaty rozkłada się przez trawienie. Od tych sposobów wynalazek niniejszy różni się tym, że nie wyosabnia się czynnych substancji od białka, z którym są one związane lub w którym są zawarte, lecz pod wpływem przerywanego następnie procesu fermentacji przeprowadza się białko w określony przyswajalny

stan rozproszenia, osiągając przez to tę korzyść, że tego rodzaju środki, które dotychczas musiano wstrzykiwać, można obecnie podawać doustnie.

Techniczna korzyść sposobu niniejszego polega na tym, że w przeciwieństwie do surowicy normalnej lub wyżej wymienionych ciał udaje się otrzymywać surowicę, która podana doustnie zachowuje działanie specyficzne nie tracąc swych właściwości zwykłych.

Jeżeli np. surowicę tuberkuliczną, znaną pod nazwą Thanatophytysiny, będącą surowicą końską lub kozią, zada się pepsyną rozpuszczoną w kwasie solnym, a następnie mieszaninę ogrzewa stopniowo w temperaturze do określonej temperatury, aż wystąpi wpływ działania fermentacyjnego, a potem przerwie się trawienie i zobojętni kwas solny, to w określonym punkcie izoelektrycznym wydziela się obfity osad, który traktuje się dalej, jak poprzednio. Ciecz pozostała ponad osadem zawiera białko i posiada właściwości nieobserwowane dotychczas przy zastosowaniu innych terapii białkowych. Jeżeli mianowicie tak obrobioną surowicę poda się doustnie, np. zwierzęciu tuberkulicznemu lub człowiekowi, to można stwierdzić, że z jednej strony występuje działanie równoważne swoistemu działaniu surowicy wstrzykniętej i t. d., podczas gdy z drugiej strony składnik niespecyficzny nie został rozłożony, lecz przeprowadzony w substancję, nie wykazującą żadnego działania szkodliwego, natomiast posiadającą wyraźne właściwości tonizujące i krwiotwórcze.

Jeżeli tę surowicę poda się ludziom lub zwierzętom nietuberkulicznym, lecz cierpiącym na specyficzne schorzenia układu erytro-poetycznego, jak np. anemii zakaźnej koni, to następuje szybkie pobudzenie narządów krwiotwórczych, co się ujawnia przez szybki powrót do normy obrazu krwi. Natomiast u gruźlików liczba białych ciałek krwi, z reguły znacznie rozmnożo-

nych, zmniejsza się i wraca do normy. Składnik specyficzny wywiera wpływ na obraz białych ciałek a produkt powstały ze składnika niespecyficznego wpływa na obraz czerwonych ciałek krwi.

Dotychczas nie udawało się otrzymać czynnej surowicy lub czynnej szczepionki do traktowania choroby raka. Nie udały się próby wytwarzania za pomocą najrozmaitszych sposobów środków leczniczych z guzów zwierzęcych, np. z raka myszy albo z owrzodzeń ludzkich. Jeżeli sztucznie wytworzony rak myszy wypreparuje się ze zwierzęcia, a następnie po rozdrobnieniu tego guza doda do masy tej mieszaniny kwasu solnego z pepsyną i całą tę mieszaninę przez pewien czas pozostawi się w określonej temperaturze w termostacie, aby przerwać trawienie w określonej fazie według wynalazku niniejszego, to po zobojętnieniu i wyjałowieniu cieczy znajdującej się ponad osadem otrzymuje się środek, który podany doustnie, może nawet przy guzach, daleko posuniętych w rozwoju, spowodować wyraźną poprawę, a nawet wyzdrowienie.

Surowicę albo szczepionkę potrzebną w obu opisanych przypadkach otrzymuje się w sposób następujący:

Przykład I. 100 cm³ surowicy przeciw-tuberkulicznej (Thanatophytysiny) zadaje się 10 mg pepsyny i 2 cm³ kwasu solnego. Mieszaninę wprowadza się do termostatu i ogrzewa się w nim stopniowo w ciągu 3 i pół godzin do 37°C. Po osiągnięciu tej temperatury nie tylko w termostacie, lecz także w surowicy, ogrzewa się ją pod stałą kontrolą dopóty, aż reakcja z kwasem azotowym wypadnie ujemnie a reakcja biuretowa przestanie być charakterystyczna w stosunku do peptonu. Następnie mieszaninę usuwa się z termostatu i zobojętnia normalnym ługiem sodowym dopóty, aż w pewnym określonym punkcie izoelektrycznym nastąpi obfite wytrącenie białka. Ten punkt izoelektryczny Thanatophytysiny odpowiada

stężeniu o wartości $p_H = 7$. Gdy białko samo opadnie na dno, ciecz znajdująca się ponad nim wyjaławia się. Należy zaznaczyć, że surowicę przed ogrzewaniem rozcieńczono w stosunku ilościowym 1 : 10.

Przykład II. Guz zawierający pewien gatunek raka mysiego rozdrabnia się i z 700 mg pepsyny i 2 cm³ kwasu solnego rozpuszcza w 100 cm³ wody destylowanej. Mieszaninę, jak poprzednio, ogrzewa się do 40°C, a następnie utrzymuje w stałej temperaturze w ciągu półtorej godziny, po czym zobojętnia się ją. Punkt izoelektryczny odpowiada stężeniu o wartości $p_H = 7,9$. Poza tym postępuje się jak w przykładzie I.

Przy zakaźnym ronieniu u bydła oraz anemii zakaźnej u koni postępuje się jak niżej.

Przykład III. 500 cm³ ciekłej hodowli czystej zarazy Banga (*Brucella abortus*) zadaje się 500 mg pepsyny i 100 cm³ kwasu solnego, po czym mieszaninę ogrzewa się w termostacie powoli w ciągu 2 — 6 godzin do temperatury 37°C. Czas trawienia zależy od wystąpienia określonych reakcji kontrolnych. Poza tym postępuje się jak w przykładzie I.

Przykład IV. 1000 cm³ surowicy koni chorych na anemię zakaźną zadaje się 10 mg pepsyny i 2 cm³ kwasu solnego i mieszaninę ogrzewa się jak poprzednio w ciągu 2 — 6 godzin do 37°C. Następnie zobojętnia się mieszaninę i postępuje dalej, jak w przykładzie I. Wszystkie preparaty nastawia się na kwasowość o wartości stężenia jonów wodorowych $p_H = 7,2$.

Surowice i szczepionki, a mianowicie takie szczepionki, które podawane dotychczas doustnie wykazywały gorsze działanie, zostają dzięki wynalazkowi przemienione tak, iż skuteczniają swe działanie lecznicze oraz tracą składnik szkodliwy, zamiast którego powstaje substancja, wywierająca wyraźny wpływ korzystny na organizmy zdrowe i chore, co oznacza, że:

Jeżeli np. surowicę thanatophytysinową

albo szczepionkę rakową, zmieszaną z mlekiem, przyjmuje się regularnie co dzień, to specyficzne działanie lecznicze może się ujawniać, dopóki istnieje schorzenie. Dzięki takiemu wczesnemu leczeniu schorzenia można je bezpośrednio wyleczyć całkowicie. Dzięki temu profilaksję można zastąpić leczeniem wczesnym.

Takie leczenie wczesne można skutecznie osiągnąć za pomocą jakiegokolwiek surowicy lub szczepionki stosowanej przy schorzeniu specyficznym. Powstaje jednak również dzięki temu możliwość wytworzenia mieszaniny najrozmaitszych surowic potraktowanych według wynalazku, tak iż podając taką mieszaninę surowic doustnie można zabezpieczać ludzi lub zwierzęta przeciwko kilku chorobom zakaźnym naraz.

Sposób niniejszy można zastosować do każdej surowicy swoistej i szczepionki.

Okazało się, że przy zastosowaniu tego sposobu powstaje w surowicy normalnej, serwatce i t. d. substancja tonizująca i krwiotwórcza.

Różnica pomiędzy białkiem swoistym i nieswoistym polega na tym, że w tym drugim przypadku chodzi o działającą doustnie nieswoistą białkową terapię bodźcową, której najwybitniejszą cechą jest pobudzenie całej przemiany materii z gruczołami krwi łącznie, białko bowiem nieswoiste posiada właściwości tonizujące.

Jako przykład można tutaj podać, że jeżeli normalną surowicę końską potraktuje się sposobem stosowanym do substancji specyficznych (przeciwciał charakterystycznych), to można stwierdzić, że po spożyciu takiej surowicy następuje wpływ na

przemianę materii i ogólne samopoczucie zwierząt niedorozwiniętych, jaki się obserwuje jedynie przy wstrzykiwaniach niespecyficznego białka w celu terapii bodźczej. Tak więc np. młode wieprzki lub świnki, wykazujące tak ciężkie zaburzenia rozwojowe, iż należy się liczyć z ich zejściem, pod wpływem spożytej surowicy normalnej, przetworzonej w sposób wyżej opisany, rozwijają się na normalne zdrowe zwierzęta różniące się od innych nie tylko lepszym wyglądem, lecz także większą wagą.

Oczywiście surowica, szczepionka lub białko naturalne, potraktowane w sposób niniejszy mogą być wprowadzane bezpośrednio do krwiobiegu.

Zastrzeżenie patentowe.

Sposób unieszkodliwienia składnika niespecyficznego w surowicach, szczepionkach, organopreparatach i środkach podobnych, znamieny tym, że odpowiednie surowice, szczepionki lub organopreparaty albo także surowicę normalną, serwatkę lub wogóle białko jeszcze nierozłożone ogrzewa się z pepsyną i kwasem solnym aż do wystąpienia działania fermentacyjnego, po czym po zubożeniu kwasu solnego oddziela się ciecz od osadu i ewentualnie przesącza.

Pharmazeutisches
& Serum Institut
Dr. Hans Curtius.
Zastępca: I. Myszczyński,
rzecznik patentowy.