PRZEMYSŁ CHEMICZNY

ORGAN CENTRALNEGO ZARZĄDU PRZEMYSŁU CHEMICZNEGO W POLSCE

ROCZNIK (27) IV MARZEC 1948 Nr 3

P. 707/48

BIBLIOTEKA Hutniczego Instytutu Badawczego im. St. Staszica w Gliwicach inw. ..... Nr. działu: .....

Z historii przemysłu farmaceutycznego w Polsce

Dr S. Otolski

Historia rozwoju światowego przemysłu farmaceutycznego jest stosunkowo bardzo krótka i mieści się w okresie ostatnich kilkudziesięciu lat.

Przemysł ten obejmuje trzy blisko graniczące ze sobą działy, a mianowicie:

1) produkcję leczniczych preparatów chemicznych związaną ściśle z przemysłem chemicznym, głównie syntetyczno-organicznym

2) przerób gotowych preparatów leczniczych lub surowców roślinnych ewent. zwierzęcych;

3) nadawanie tym przetworom odpowiednich form stosowanych w lecznictwie, czyli produkcję specyfików farmaceutycznych.

Podstawowe znaczenie ma oczywiście produkcja preparatów chemicznych, bez których następne etapy fabrykacji nie byłyby możliwe.

Zapoczątkowanie przemysłu farmaceutycznego w Polsce było znacznie opóźnione w stosunku do naszych sąsiadów, co wynikało zarówno z sytuacji gospodarczej jak i politycznej kraju w okresie z przed pierwszej wojny światowej.

Ciekawe jest, że jeszcze w początkach bieżącego stulecia cała działalność, dotycząca wytwarzania leków ograniczała się wyłącznie do ram laboratoriów aptecznych, a właściwy rozwój tego przemysłu rozpoczął się dopiero od roku 1922. Wtedy to zaczęły się restytuować przede wszystkim firmy warszawskie, które już istniały przed pierwszą wojną, jak również powstawały nowe firmy szybko rozwijające swoją działalność, dostosowując się do potrzeb nowo odbudowanego państwa.

Możliwości korzystania z własnych surowców oraz własnego rynku zbytu na ziemiach trzech byłych zaborów stworzyły podstawy istnienia produkcji chemicznej i farmaceutycznej. Stopniowo wzrastająca opieka władz państwowych i korzystne taryfy celne odegrały dominującą rolę, w postępie całego polskiego przemysłu, a więc i w produkcji farmaceutycznej.

Ważną rolę, sprzyjającą naszemu dążeniu do usamodzielnienia przemysłowego, ułatwił paroletni okres bojkotu produktów niemieckich. W tym okresie nasz przemysł farmaceutyczny, spotykając dużo słabszą konkurencję, zrobił znaczne postępy. Fabryki i laboratoria farmaceutyczne zaczęły dość szybko przystępować do produkcji preparatów leczniczych, nie zadawalając się tylko ich przerobem, a więc pogłębiając tym sposobem wartość swej działalności.

Niżej podajemy krótki przegląd działów produkcji farmaceutycznej według kolejności ich uruchomienia. I tak: wcześniej już rozpoczęto produkcję związków inozytofosforowych (r. 1917), doskonale postawioną produkcję preparatów żelazowych, powstałą odrazu w trzech fabrykach produkcję preparatów arsenobenzenowych (rok 1922), produkcję preparatów białko-srebrowych, dalej produkcję związków barbiturowych (rok 1926), produkcję preparatów salicylowych (rok 1928), preparatów złotowych, produkcję lanoliny, preparatów witaminowych (rok 1928), produkcję dwuetylowego amidu kwasu betapirydyno-karbonowego (rok 1929), preparatów hormonalnych (rok 1931), preparatów bizmutowych (rok 1933), hydrastyminy (rok 1934), insuliny, alkaloidów makowcowych (rok 1935), preparatów p-amino-benzeno - sulfamidowych (rok 1936), i wielu innych produktów organicznych, opartych na syntezie, a często na własnych receptach chronionych polskimi patentami.

Wszystko to, obok szybko rozwijającej się produkcji preparatów galenowych, a następnie organoterapeutycznych oraz wszelkiego rodzaju specyfików, dało możność zaspokojenia w dość znacznej mierze potrzeb polskiego lecznictwa i obniżenia zbytecznego importu, obciążającego budżet państwa.

Jeśli spojrzeć na naszą produkcję farmaceutyczną z pierwszej połowy 1939 roku, z uwzględnieniem artykułów galenowych, to zaznaczyć należy, że posiadaliśmy własne leki, należące do wielu grup farmakologicznych, a mianowicie: Antipyretica, Antiseptica, Antiphlogistica, Anticutica, Anaestetica, Antirachitica, Antichlorotica, Auro (chryso) — therapeutica, Cardiaca, Expectorantia, Hypnotica, Jodica, Roborantia, Tonica, Urodesinficientia, Vasotonica.

Jak z tego widać produkcja naszych preparatów farmaceutycznych sięgała do potrzeb wielu specjalności lekarskich, co przy odpowiedniej polityce naszych lekarzy mogło zastąpić wiele artykułów sprowadzanych z zagranicy. Rozwijająca się szybko własna produkcja farmaceutyczna przyczyniała się jednocześnie do narastania sił fachowych, a także naukowo-technicznych i wreszcie sprzyjała przypływowi środków finansowych, co wszystko razem dawało nadzieję osiągnięcia wzrastającego postępu. Należy też zaznaczyć szybko wyrabiającą się inteligencję naszego personelu fizycznego, czemu w znacznej mierze zawdzięcza się postęp naszej przedwojennej produkcji leków. Sądząc z rozwoju tego przemysłu na przestrzeni lat 1922 do 1939 należy przypuszczać, że gdyby nie wybuch drugiej wojny światowej, zbliżylibyśmy się do granic względnej samowystarczalności. Dopiero na krótko przed wybuchem tej wojny, nie tylko przemysł farmaceutyczny, ale też i władze państwowe, a przede wszystkim wojskowo - sanitarne zrozumiały potrzebę posiadania własnych fabryk, wytwarzających półprodukty chemiczne dla przemysłu farmaceutycznego. Niestety, wybuch wojny uniemożliwił wprowadzenie w czyn tego zasadniczego zadania, które jedynie mogło zracjonalizować i podnieść produkcję leków w Polsce. Pomimo bowiem wielokrotnych nalegań ze strony przemysłu farmaceutycznego, przemysł chemiczny w Polsce, a w pierwszym rzędzie przemysł organiczno - syntetyczny nie mógł zaspokoić potrzeb, związanych z produkcją leków i w roku 1939, to jest przed wybuchem wojny, mogliśmy się posiłkować tylko bardzo nielicznymi półproduktami własnymi, opierając naszą produkcję farmaceutyczną w znacznej mierze na półproduktach importowanych. Konieczność sprowadzania tych półproduktów z innych krajów i ich wysokie ceny w stosunku do produktów gotowych importowanych, a także polityka handlowa krajów eksportujących, nie pozwalały na umocnienie podstaw własnego przemysłu farmaceutycznego. W niektórych wypadkach przemysł farmaceutyczny z konieczności rozpoczynał produkcję od fabrykacji potrzebnych mu półproduktów, lecz w jego programie tego rodzaju działalność nie może być uważana za racjonalną, jest bowiem zrozumiałe, że fabrykacja półproduktów chemicznych leży w granicach innych działów przemysłu chemicznego. Z drugiej strony przemysł chemiczny wysuwał trudności w rozpoczęciu fabrykacji wspomnianych półproduktów, tłumacząc się nie bezpodstawnie niskim zapotrzebowaniem bardzo różnorodnych półproduktów i złą z tego powodu kalkulacją.

Zasadniczym błędem naszych przedwojennych fabryk farmaceutycznych był brak ogólnego planu produkcyjnego oraz specjalizacji poszczególnych firm w zakresie upatrzonych grup chemicznych. Firmy starały się nastawiać swoją wytwórczość w kierunku zaspokojenia ogólnych potrzeb asortymentu inwentarza aptecznego, co było zresztą związane z bezplanowością przemysłu chemicznego, który nie zdobył się na wykorzystanie szerokich podstaw surowcowych i nie posiadał jasno określonych wytycznych.

W okresie międzywojennym większe nasze fabryki wstąpiły na racjonalną drogę łączenia produkcji z własnymi badaniami naukowymi, a wyniki takiej współpracy szybko się uwidaczniały w powstawaniu nowych artykułów farmaceutycznych, znajdujących zbyt w polskich aptekach. Badania te, wykonywane we własnych laboratoriach w porozumieniu z odp. zakładami wyższych uczelni, prowadzone były nie tylko na drodze chemicznej, ale też, co jest bardzo ważne i biologicznej, w ślad za czym postępowały badania kliniczne. Tak racjonalny sposób współpracy badawczej z praktyką fabryczną umocnił bardzo stanowisko przedwojennego przemysłu farmaceutycznego, przy czym dodać tu należy, że często badania te były dość oddalone od bezpośrednich celów utylitarnych, na co znów mogły sobie pozwolić tylko te fabryki, których projekty rozwoju były długofalowe. Dodać tu jednak należy, że najwięcej zyskowną była produkcja namiastek specyfików zagranicznych, gdyż to nie wymagało studiów koniecznych przy rozpracowywaniu pomysłów oryginalnych, choć ze strony handlowej

i te, szczególnie w początkowym okresie istnienia naszego przemysłu farmaceutycznego, napotykały trudności w wprowadzeniu ich na nasz rynek apteczny, gdyż tak lekarze jak i pacjenci, chętnie przyswajając sobie nazwy preparatów zagranicznych, nie zawsze chętnie patrzyli na odpowiedniki polskie.

Przechodząc do spraw handlowych, wspomnę tylko, że w innym miejscu w swoim czasie pisałem o obrotach handlowych naszego przemysłu farmaceutycznego w poszczególnych latach międzywojennych, gdzie wskazywałem, na postępowy rozwój naszej produkcji, tu zaś przytoczę tylko niektóre dane z końcowych lat tego okresu. Mianowicie obrót całego naszego przemysłu farmaceutycznego w roku 1938 obliczaliśmy w przybliżeniu na 50.000.000 złotych. W roku tym posiadaliśmy około 40 firm przemysłowych, włączając w nie nietylko fabryki, ale też i mniejsze przedsiębiorstwa o charakterze laboratoriów. Liczbę zatrudnionego w całym przemyśle farmaceutycznym personelu fizycznego obliczaliśmy na 2000 osób, a personelu umysłowego na 500 osób, co stanowić miało jakoby około 6% w stosunku do ilości osób zajętych w całości polskiego przemysłu chemicznego. Kapitał zaangażowany w powyższych przedsiębiorstwach był określany na 40.000.000 złotych, w czym udział kapitału zagranicznego był nieznaczny. Nie wchodziła tu oczywiście w rachubę działalność firm handlowych zagranicznych w Polsce, które często starały się pozorować działalność przemysłową, co nawet w pewnej mierze niektórym się udawało.

Według danych, obroty siedmiu większych firm farmaceutycznych, mieszczących się na terenie warszawskim, w cyfrach zaokrąglonych przedstawiały się następująco:

rok 1937 — 25,6 milionów zł;
rok 1938 — z przeliczenia sumy za 11 miesięcy (takie tylko dane posiadam) — 28,8 milionów zł;
rok 1939 — obroty za styczeń, luty i marzec (dalszych miesięcy nie posiadam) przy oparciu się o cyfry marcowe wskazują, że obrót roczny w przeliczeniu wypada 42,7 milionów zł.

Jeżeli zwrócimy uwagę, że całkowity obrót naszego przemysłu farmaceutycznego za rok 1938 obliczaliśmy w przybliżeniu na 50 milionów złotych, a powyższe siedem firm za ten-

że rok wykazały obrót 28,8 milionów zł., co się ma blisko jak 3 do 5, to można zrobić przypuszczenie, że całkowity obrót za rok 1939, gdyby nie wybuch wojny, wyniósłby około 70.000.000 zł. Pomimo braku danych, dotyczących innych firm, i te cyfry które podałem dostatecznie świadczą o prosperacji obrotów z roku na rok, a więc o wzmagającej się produkcji.

Obrót towarowy w cyfrach wagowych wobec dużej różnorodności artykułów, jakimi są preparaty farmaceutyczne i wobec trudności racjonalnego ich podziału, nie był przedstawiany do ogólnej statystyki. Dodać też należy, że jak cały przemysł, tak również firmy farmaceutyczne wskutek informacji politycznych, przewidujących możliwość wybuchu wojny, zrobiły w roku 1938/39 tak wielkie zapasy surowców, że pomimo rabunkowej gospodarki okupanta, mogliśmy pracować w przemyśle farmaceutycznym, posiłkując się przez pierwsze trzy lata wojny nagromadzonymi zapasami.

Wracając do czasów przedwojennych, wspomnę jeszcze, że w miarę wzmagania się produkcji krajowej przywóz gotowych leków z zagranicy odpowiednio malał, przy czym przemysł krajowy bacznie studiował cyfry przywozu interesującego go resortu. Pożądane byłoby może przytoczyć tu listę przywozu przynajmniej niektórych farmaceutyków za rok 1938. Przywóz gotowych artykułów farmaceutycznych w roku tym obliczony był na 10 milionów złotych. Ciekawe byłoby również podanie listy wytwarzanych artykułów farmaceutycznych, co już jednak wykracza poza ramy powyższego referatu. Prawie całkowita produkcja naszego przemysłu farmaceutycznego oddawana była na potrzeby wewnętrzne kraju, dlatego też danych dotyczących eksportu nie podaję. Można powiedzieć, że w zakresie produkowanych artykułów krajowy przemysł farmaceutyczny mógł w wielu razach zaspokoić zapotrzebowanie rynku i obejść się bez importu. W związku z tym zwracaliśmy uwagę naszego świata lekarskiego na możność i potrzebę zastępowania leków pochodzenia zagranicznego przez odpowiedniki polskie, co przy racjonalnej i stopniowo zyskującej uznanie solidnej propagandzie dawało coraz lepsze wyniki. Wpływ świata lekarskiego na zapotrzebowanie leków krajowych i wzrost produkcji miał zasadnicze znaczenie, gdyż jak każda produk-

cją, tak szczególnie produkcja chemiczna staje się rentowną dopiero przy jej wzroście, co jednocześnie wpływa na możność obniżania cen, ułatwiającą z kolei konkurencję z importem zagranicznym. Bardzo ważnym brakiem, jaki dolegał całemu naszemu przemysłowi chemicznemu, był brak aparatury produkcji krajowej, a nasze wytwórnie tej aparatury pomimo starań czyniły stosunkowo małe postępy. Oprócz braku aparatury metalowej, emaliowanej, kwaso- i ługoodpornej, odczuwaliśmy brak większej aparatury kamionkowej, porcelanowej i szklanej, wreszcie w wielu wypadkach i pomp próżniowych, przyczym urządzenia te musieliśmy w znacznej mierze importować przeważnie z Niemiec. Sprawa ta była przynajmniej na początku trudna do rozwiązania, gdyż nasze zapotrzebowanie w tej dziedzinie nie mogło być traktowane na większą skalę, tak że była ona nie rentowna pomimo oferowania wyższych cen od cen aparatury importowanej.

Do naszych bolączek w dziedzinie przemysłu farmaceutycznego należał też brak odpowiednio przygotowanego personelu umysłowego. Przygotowanie farmaceutów do ruchu fabrycznego wymagało praktycznego szkolenia adeptów w samej fabryce, bowiem wykształcenie uniwersyteckie nie dawało im gruntownych wiadomości z dziedziny techniki, jakie zdobywają chemicy na studiach w politechnikach, a znowu ci ostatni nie posiadali wiadomości związanych z potrzebami farmacji. Tak więc farmaceutów jak i chemików fabryki farmaceutyczne musiały dokształcać u siebie. Poczynając już od roku 1922 nasz przemysł farmaceutyczny starał się przyciągnąć do współpracy obok farmaceutów również chemików, by wykorzystać ich przygotowanie teoretyczno - techniczne i by wyszkolić ich na chemików farmaceutów odpowiednich do pracy fabrycznej. Niezależnie od tego trzeba było z farmaceutów urabiać farmaceutów - chemików, jak i farmaceutów - biologów, umiejących oddawać swoje usługi przemysłowi. Wyczuwało się potrzebę utworzenia na politechnikach studium farmaceutycznego dającego narybek dla przemysłu, niezależnie od potrzeb przyciągania do przemysłu farmaceutów z dobrze zasadniczo postawionych wydziałów farmaceutycznych naszych uniwersytetów.

W ten sposób omówiłem pobieżnie sprawy rozwoju naszego przemysłu farmaceutycznego od początku jego powstania do roku 1939, a ściśle mówiąc do wybuchu drugiej wojny światowej.

Chcąc kontynuować historię tego przemysłu, należałoby opisać stan zniszczenia poszczególnych fabryk po zakończeniu działań wojennych, a następnie ich stopniową odbudowę, aż do chwili obecnej, czego jednak uczynić nie mogę z braku dostatecznych materiałów źródłowych. Przypuszczam, że Zjednoczenie Przemysłu Farmaceutycznego, rozporządzające najbardziej dokładnymi danymi, mogłoby należycie oświetlić obraz rozwoju przemysłu farmaceutycznego od chwili wyzwolenia, z uwzględnieniem udziału sektora państwowego, spółdzielczego i prywatnego oraz dalszych planów rozbudowy.

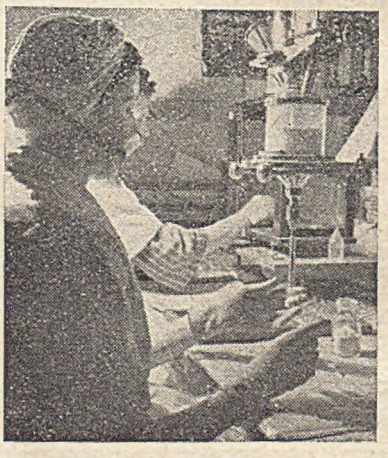
Na zakończenie dodam tylko, że na tym odcinku pracy czeka nas wielkie zadanie, wymagające dużego wysiłku ze strony tak organizatorów, jak i wykonawców.

Trudności surowcowe, brak aparatury oraz brak odpowiedniej ilości wykwalifikowanych fachowców stawiają przed nami cały szereg problemów, które kolejno musimy rozwiązać.

Między innymi należy też uwzględnić zmienione warunki i potrzeby nasze przez odzyskanie ziem zachodnich przy jednocześnie zmienionych możliwościach naszego przemysłu chemicznego w oparciu o węgiel i pochodne i starać się rozbudować nasz młody przemysł farmaceutyczny na mocnych i trwałych podstawach opartych na surowcach krajowych.

S u m m a r y:

The period from the beginning of Polish pharmaceutical industry to the outbreak of the Second World War is talked over. The firms and factories, their production from the qualitative, and quantitative point of view are taken into account.



Jałowe napełnianie ampułek. (z British Council)

Przemysł farmaceutyczny w 1947 r.

Mgr. W. Gumułka

W lutym 1947 r. zostało powołane do życia Zjednoczenie Przemysłu Farmaceutycznego w Krakowie.

Do tego czasu sprawy fabryk farmaceutycznych należały do Zjednoczenia Przemysłu Organicznego i Farmaceutycznego w Łodzi. Fakt utworzenia samodzielnego Zjednoczenia był dowodem, iż najwyższe czynniki przemysłowe Polski pragną zapewnić jak najlepsze warunki rozwojowe polskiemu przemysłowi farmaceutycznemu. Niestety, Zjednoczenie od pierwszych chwil swego powstania napotykało na dużą ilość przeszkód i trudności, które wypływają ze specyficznych cech oraz warunków, w jakich znalazł się przemysł farmaceutyczny. Jednakże wszelkie trudności są systematycznie pokonywane, a troskliwa opieka władz nadrzędnych oraz zapał i poświęcenie załóg fabrycznych pozwala na wysnuwanie jak najoptymistyczniejszych wniosków na przyszłość. Zaznaczyć tu należy, że Zjednoczenie mogło rozpocząć swą działalność dopiero od maja 1947 r. w związku z czym poniżej załączone wyniki cyfrowe obrazują pracę za okres 8 miesięcy.

Jak z zestawienia powyższego wynika — Zjednoczenie planu w 1947 r. nie wykonało, a złożyła się na to nierealność planów niektórych fabryk (Pebeco, Wander, Scheurich), które oparły się na maksymalnej zdolności produkcyjnej, dalej fabryki te nie mogły przewidzieć niedostatecznego i następującego ze znacznym opóźnieniem zaopatrzenia w surowce, zwłaszcza pochodzenia importowego, — jak również dużych trudności w zaopatrzeniu artykułów pomocniczych, oraz opakowań szklanych, ampułek itp.

Fabryki farmaceutyczne uruchomiły w wielu wypadkach nowe produkcje, oparte na planowym stosowaniu surowców krajowych, podczas gdy do 1939 r. produkcja opierała się przeważnie na półproduktach pochodzenia zagranicznego.

Typowym tego rodzaju przykładem jest produkcja Novarsolenu (arsenobenzenu), którego fabrykacja zaczynała się od impor-

Zestawienie

wykonania planu przez Zjednoczenie Przemysłu Farmaceutycznego w roku 1947.

(wg firm)

Lp.	Nazwa fabryki	Planowano wg. cen z 1937 r.	Wykonano wg. cen z 1937 r.	% wykonania	Wykonano wg. cen obecnych
1	Azo-farma	2 596 655	1 023 251	39,4	18 774 471
2	Mgr. Klawe	2 033 940	2 736 364	134,5	78 782 675
3	Lahopharma	1 770 960	1 795 508	101,4	59 103 789
4	Motor - Alkaloida	360 000	390 803	108,6	60 725 625
5	Pebeco	4 869 500	4 246 902	87,2	148 331 095
6	Polpharma	4 879 360	7 086 388	145,2	167 364 493
7	Scheurich	500 654	431 615	88	36 509 460
8	Scott - Bowne	276 050	301 440	109,1	92 527 145
9	Seifert **)	167 745	44 437	26,5	5 332 859
10	Spiess i Syn	4 308 276	4 733 015	109,9	175 116 713
11	Wander	7 874 170	5 713 821	73	196 411 120
	Zjednoczenie Przemysłu Farmaceutycznego	29 587 260	28 503 544	96,3	1 038 979 443

**) Fabryka została zlikwidowana w sierpniu. Uwzględniono plan za I, II i III kwartał — wykonanie do końca sierpnia.

Zestawienie

wykonania planu przez Zjednoczenie Przemysłu Farmaceutycznego w roku 1947.

(wg. miesięcy)

Lp.	Miesiące	Planowano wg. cen z 1937 r.	Wykonano wg. cen z 1937 r.	% wykonania	Wykonano wg. cen obecnych
1	styczeń	2.284.667	1.637 156	71,7	52.846.209
2	luty	2.359.982	1.819.051	77,1	53.892.345
3	marzec	2.416.909	2.162.306	89,5	74.538 991
4	kwiecień	2 593.791	2.200.534	84,8	86.384.862
5	maj	2.692 142	2.060 827	76,5	83.006.786
6	czerwiec	2.816.707	2.163.775	76,8	89.619.905
7	lipiec	2.201.631	1.976.018	89,8	76.421.358
8	sierpień	2.254,892	2.523.347	111,9	102.390.779
9	wrzesień	2.370.386	2,698.827	113,9	103.655.462
10	październik	2.551.497	3,182.867	124,7	110.813.355
11	listopad	2.521.204	2.867,762	113,7	98.460.443
12	grudzień	2.523.452	3.211.074	127,2	1 06.948.948
	Ogółem	29.587 260	28 503 544	96,3	1 038 979 443

towanego kwasu oksy - nitro - fenylo - arsenowego.

Fabryki należące do Zjednoczenia uruchomiły produkcję około 30 nowych artykułów— powiększając w ten sposób nasz szczupły asortyment leków krajowych.

Najważniejsze z nich są:

A. Syntetyczne:

1) Kwas acetylo-salicylowy (aspiryna)
2) Kwas salicylowy sublimowany
3) Stiminol (synt. Coramin)
4) Novarsolen
5) Metylotiouracyl
6) Syntofolin
7) Dagenan
8) Czterojodofenolftaleina
9) Novascabin
10) Acetanilid
11) Isticyna
12) Glukoza
13) Calcium lacticum

B. Galenowe:

C. Organopreparaty:

14) Sykoton (wyciąg wątrobowy)
15) Genophysin (wyciąg tyln. płata przysadki)
16) Splenosan (wyciąg śledziony)
17) Prostatol (wyciąg gruczołu krokowego)
18) Thymus (wyciąg grasicy)
19) Thyreoidea (prep. tarczycowy)
20) Testes (prep. jądrowy)
21) Poligen M (prep. wielohormonowy)
22) Poligen F (prep. wielohormonowy)

W roku 1947 uzyskano 165.917.000 zł. kredytu inwestycyjnego, który został całkowicie wykorzystany. Pozwoli to na zwiększenie, względnie uruchomienie nowych produkcji w 1948 r.

Do najważniejszych prac należy:

1) Budowa fabryki penicyliny, do której otrzymaliśmy aparaturę w ramach umów UNRRA. Do chwili obecnej nadeszło ok. 90% przewidzianej aparatury. Na wiosnę 1948 r. z chwilą ukończenia robót budowlanych — rozpoczną się prace montażowe, których zakończenie przewiduje się w połowie grudnia 1948 r. Uruchomienie fabryki penicyliny, której koszt wyniesie około 180 milionów zł. — pozwoli nam nie tylko na produkcję penicyliny, ale również innych antybiotyków, których rozwój zagranicą odbywa się w bardzo szybkim tempie. Uruchomienie fabrykacji penicyliny pozwoli nam na uzupełnienie asortymentu tym cennym i poszukiwanym lekiem.

2) Uruchomienie produkcji salicylanów. Zbudowano aparaturę do sublimacji kwasu salicylowego, następnie do produkcji salolu

oraz uniwersalną aparaturę do krystalizacji soli farmakopealnych.

Prace te pozwolą w r. 1948 zwiększyć kilkakrotnie produkcję, a tym samym pokryć całkowite zapotrzebowanie kraju.

3) W fabryce Spiess i Syn zorganizowano oddział związków arsenowych z surowców wyłącznie krajowych o zdolności produkcyjnej do 100 kg/mies. w IV kwartale 1948 r.

4) W fabryce Mgr. Klawe odbudowano oddział produkcji catgutu, przyczym osiągnięto pierwsze stadium produkcji. Gotowy catgut ukaże się na rynku w II kwartale 1948 r. Uruchomiono również na skalę laboratoryjną produkcję witaminy K.

5) Dwuetylamid kwasu beta - pirydyno - karbonowego rozpoczęto produkować w fabryce Spiess i Syn pod nazwą Stiminolu, zaś w fabryce Pabianicki Przemysł Chemiczny inną metodą pod nazwą Coraminy.

6) W toku są prace przygotowawcze do fabrycznej produkcji sulfotiazoli i związków pyrazolonowych w fabrykach Polpharma i Pabianicki Przemysł Chemiczny.

Równocześnie z uruchomieniem produkcji nowych artykułów — przeprowadzono szereg prac badawczych.

Prace badawcze dotyczą w pierwszym rzędzie:

Kwasu askorbinowego (Witamina C)
Nitrogen-mustardu
Sulfaguanidyny
Sulfapirymidyny
Novocainy (Polocainy)
Związków barbiturowych

Tak w głównych zarysach przedstawiają się osiągnięcia Zjednoczenia Przemysłu Farmaceutycznego. Wyniki te nie odzwierciadlają zupełnie wysiłków włożonych przez cały zespół pracowników, niemniej jednak uwidocznią się one w następnym roku. Rok 1948 przyniesie dalszy rozwój tej gałęzi przemysłu.

Kredyt inwestycyjny — przyznany w wysokości 425.438 tys. złotych—pozwoli na dalszą odbudowę zniszczonych warsztatów pracy, oraz na budowę nowych działów produkcji.

Plan produkcyjny w 1948 roku dzięki włożonym inwestycjom podniesiono na 40 mil. zł. wg. cen 1937 r. — uwzględniając dalsze powiększenie asortymentu leków, kładąc jak największy nacisk na nasze bazy surowcowe, jakimi w pierwszym rzędzie są organy zwierzęce, oraz zioła lecznicze, nie zaniedbując oczywiście preparatów syntetycznych.

Powołana do życia pod koniec 1947 r. Komisja Koordynacyjna dla spraw gospodarki lekami, która rozpoczęła swe prace w marcu 1948 roku — przyczyni się niewątpliwie do usunięcia szeregu trudności, które hamują szybszy rozwój przemysłu farmaceutycznego.

Rok 1948 przyniesie bowiem ustalenie stanu prawnego fabryk, uporządkowanie nazw i znaków towarowych, rejestrację specyfików, ustalenie specjalizacji fabryk oraz ich linii rozwojowej w planie długofalowym.

Szybki rozwój polskiego przemysłu farmaceutycznego — podniesienie go do poziomu przemysłów innych krajów, nie tylko zabezpieczy zdrowie całego społeczeństwa polskiego, ale pozwoli na zaoszczędzenie milionów drogocennych dewiz, wydawanych dotychczas na import zagranicznych leków.

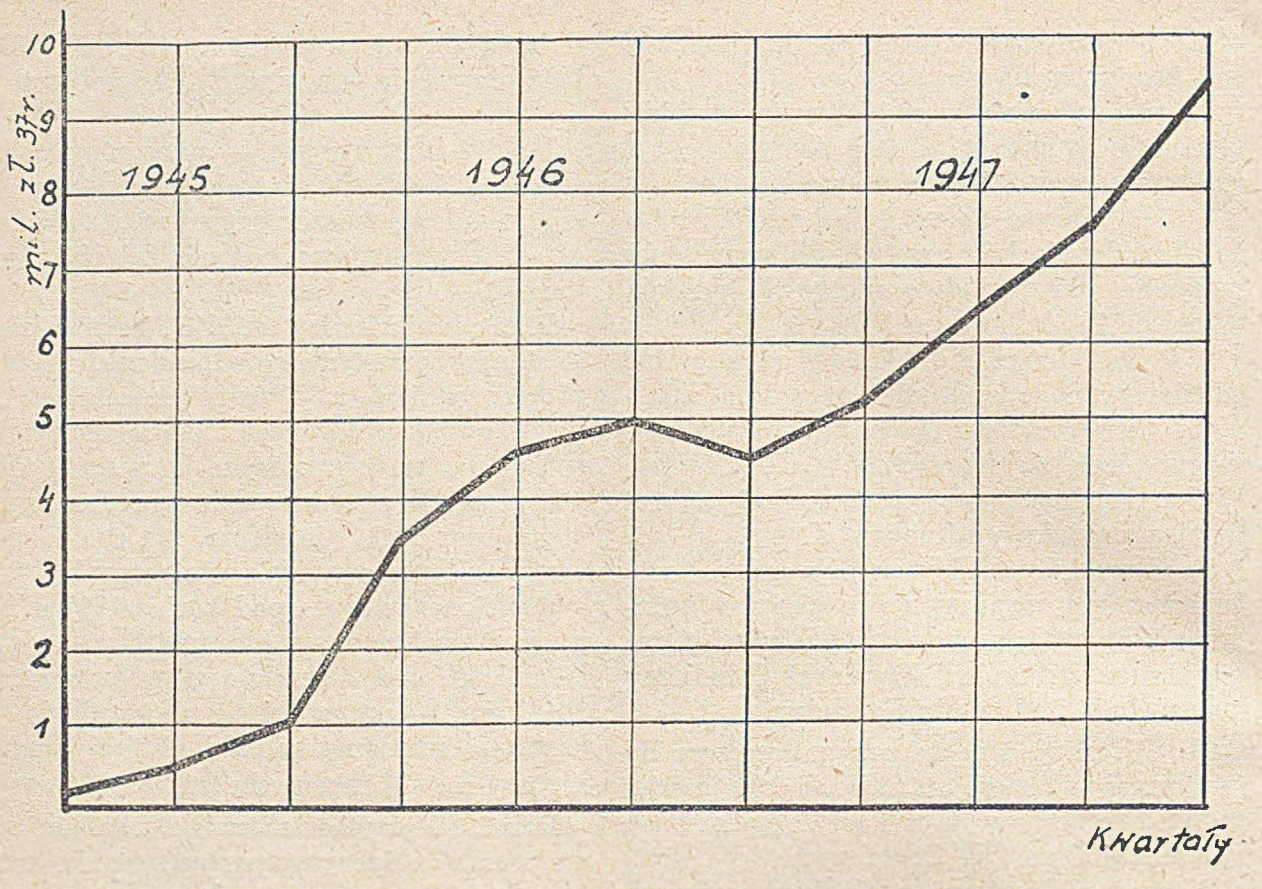
S u m m a r y:

In February 1947 the Union of the Pharmaceutical Industry was created. The results of its work during 1947 are given in form of tables showing the rapid development in the production of different kinds of medical drugs as regards their quality, quantity and price.

Rozwój polskiego przemysłu farmaceutycznego w latach 1945-47

Przemysł Farmaceutyczny w Polsce należy zaliczyć do przemysłów, które zostały przez okupanta najpoważniej zniszczone. Straty tego przemysłu w budynkach, urządzeniach technicznych, maszynach i aparatach dochodzą do 80%. Do tego należy dodać ogromne i niepowetowane straty w specjalistach i w personelu naukowym, będącym najważniejszym czynnikiem, decydującym o rozwoju tego przemysłu.

Mimo tych wszystkich trudności, państwowy przemysł farmaceutyczny wykazuje stały wzrost produkcji. Wartość jego produkcji w r. 1945 wynosiła niecałe 2 miliony złotych (wg. cen 37 r.), już w r. 1946 osiągnęła ona 18 milionów, zaś w roku 1947 przekroczyła 29 milionów złotych.



Wartość Państwowej Produkcji Farmaceutyków w cenach 1937r

Zagadnienie linii rozwojowej przemysłu farmaceutycznego

Mgr. St. Piaskowski

Przemysł farmaceutyczny w Polsce w chwili obecnej znajduje się w impasie. Wypływa to przede wszystkim z powodu braku dostatecznej ilości surowców tak pochodzących z importu, jak też i produkcji krajowej.

Zagadnienie braku surowców, jak i gotowych już preparatów nie jest zjawiskiem obserwowanym tylko u nas, spotykamy się z tym również i zagranicą.

Jako przykład podam fakt, że w Europie istnieją obecnie wielkie trudności przy nabyciu amidopiryny, salolu, fenacetyny, a produkcja bezwodnika kwasu octowego w Anglii wykupiona jest już na okres dwuletni.

Sprawa zaopatrzenia prywatnego przemysłu farmaceutycznego w surowce, pochodzące z produkcji krajowej, przypuszczalnie w najbliższym czasie zostanie pomyślnie rozwiązana z chwilą podpisania umowy ze Zjednoczeniem Przemysłu Farmaceutycznego. Fakt ten jednak nie rozwiąże całkowicie problemu zaopatrzenia przemysłu farmaceutycznego.

Jedynym więc nieodzownym warunkiem, który pozwoli na rozwój naszego przemysłu farmaceutycznego, tak państwowego jak i prywatnego, jest przede wszystkim nastawienie się przemysłu kokso - chemicznego i nieorganicznego na potrzeby przemysłu farmaceutycznego.

Konieczna jest ścisła współpraca tych przemysłów tak w zakresie możliwości produkcyjnych, dostosowanych do potrzeb przemysłu farmaceutycznego, jak też i wymaganego stopnia czystości tych półproduktów. O ile tej współpracy nie będzie — wykluczone jest uzyskanie poważnych rezultatów w dziedzinie planowej produkcji przemysłu farmaceutycznego.

Jakkolwiek przemysł farmaceutyczny w Polsce może być stosunkowo małym odbiorcą produktów przemysłu chemicznego, dla którego nastawienie się na te potrzeby może być początkowo w wielu wypadkach nierentowne, niemniej jednak istnieją możliwości eksportowe gotowych już chemikalii, które z czasem pokryją chwilowe niedobory.

Przy omawianiu tego zagadnienia musimy wziąć pod uwagę jeden bardzo ważny moment, a mianowicie konkurencję międzynarodową. Przy małej produkcji chemikalii nigdy jej nie wytrzymamy. Tylko nastawienie się na produkcję masową, opartą przytem na najnowocześniejszych urządzeniach i metodach, może nas uchronić od strat, jakie grożą nam przy produkcji małych ilości.

Otrzymanie jednak półfabrykatów nie jest jeszcze wszystkim przy produkcji. Wysuwa się na pierwszy plan metoda i aparatura. Zagadnienie metody produkcji jest problemem w obecnej chwili bardzo ważnym przy produkcji całego szeregu cennych chemikalii. Przed wojną wiele z nich było produkowanych na skalę fabryczną i metody te w większości wypadków zachowały się. Weźmy np. salicylany, preparaty srebrowe, żelazowe, bizmutowe, fenacetyna — w obecnej chwili są one i mogą być masowo produkowane, na przeszkodzie stoi tylko brak surowców i zdewastowanie aparatury. Zachodzi pytanie, jaka byłaby wydajność produkcji poszczególnych preparatów, gdybyśmy zastosowali najnowsze metody produkcji, stosowane zagranicą, a nam jeszcze nieznane.

Gorzej natomiast przedstawia się sprawa z preparatami, które mają dużą wartość w lecznictwie, a które w Polsce wogóle nie były produkowane na skalę fabryczną.

Przede wszystkim mam tu na myśli antipyretica z amidopyriną na pierwszym miejscu, oraz inne preparaty jak pochodne gwajakolu, mocznika itp.

Niektóre z wyżej wymienionych preparatów można otrzymać metodą laboratoryjną, lecz nie świadczy to jeszcze o tem, że uda się je produkować na skalę fabryczną. W tym przeto wypadku konieczne jest uzyskanie fachowców, obznajmionych z taką produkcją, którzyby zagadnienie to rozwiązali. Niestety brak ich w Polsce daje się dotkliwie odczuwać; stąd też naszym zdaniem nie należy spodziewać się pozytywnych rezultatów w ciągu najbliższego czasu.

Jedynie wysłanie pewnej ilości naszych fachowców o przygotowaniu fabrycznym do sojuszniczych krajów, w których przemysł farmaceutyczny jest wysoko postawiony, da możność zaznajomienia się z produkcją fabryczną i najnowszymi metodami — co rozwiązałoby częściowo to zagadnienie.

Pozostaje jeszcze kwestia aparatury, od której zależy możność produkcyjna, oraz wydajność. Jak wszystkim wiadomo, aparatura (mam tu na myśli aparaturę potrzebną do produkcji ważnych preparatów) uległa zniszczeniu, lub wywiezieniu przez okupanta, a ta, która szczęśliwie została, wymaga dużych niejednokrotnie wkładów i uzupełnień, o które w wielu przypadkach jest bardzo trudno.

Instalując nową aparaturę, musimy oprzeć się na nowych wzorach, niejednokrotnie może uproszczonych, ale wydajniejszych. Stąd też i w tym wypadku konieczne jest zapoznanie się z udoskonaleniami zagranicy. Ta wymiana ostatnich zdobyczy na polu nauki przede wszystkim wśród krajów słowiańskich jest nieodzowną.

Jak z powyższego omówienia wynika, produkcja chemikalii jest zagadnieniem najważniejszym, ale i najtrudniejszym i najkosztowniejszym do wykonania.

Na jakie niespodziewane trudności można się natknąć, produkując wyłącznie chemikalia—dowodem są w obecnej chwili dwie wytwórnie chemiczne, zrzeszone w Związku Polskiego Przemysłu Farmaceutycznego. Jedna z tych firm produkuje sole bromowe. W najbliższym czasie na rynek polski zostanie rzucone z zagranicy z górą 10 tonn tych soli — co nasyci rynek mniej więcej na okres roczny. Firma ta skazana jest na wegetację na tym odcinku produkcji.

Ponad to eter, który jest drugim artykułem produkcyjnym tych firm, spotyka się z bardzo małym zapotrzebowaniem, a również i produkcja innych artykułów zmniejsza się ze względu na trudności surowcowe.

Przeszkody i trudności są duże, ale musimy je pokonać.

Współpraca ze światem naukowym, oraz przeszkolenie specjalistów pozwoli nam na stworzenie kadr ludzi, dzięki którym wyjdziemy z obecnego impasu. Rozwiązania tego zagadnienia najbliższe miesiące — niestety nie przyniosą, gdyż musimy zaczynać bezmała od podstaw.

Mimo tych wielkich trudności musimy jednak położyć główny nacisk przede wszystkim na produkcję leków obecnie najbardziej pożądanych i koniecznych, a mających duże zastosowanie jak: antipyretica, penicylina, sulfatiazol.

Wyłania się pytanie: po jakiej linii ma się rozwijać przemysł farmaceutyczny, aby lekarz miał do dyspozycji wystarczająco duży asortyment leków, zaś chory — łatwość ich nabycia.

Zagadnieniem, które zawsze było w Polsce niepopularne i do którego odnoszono się z niechęcią (co się do dnia dzisiejszego zachowało), jest sprawa rozbudowy produkcji specyfików, które w Polsce przed wojną były podstawą rozwoju przemysłu chemiczno-farmaceutycznego.

Nie będzie przesadą, skoro stwierdzimy fakt, że ustawodawstwo polskie w dziedzinie obrotu specyfikami jest najostrzejsze ze wszystkich znanych na świecie. Ilość specyfików przed wojną we Francji wyrażała się cyfrą ca 100 tys. w Niemczech ca 80 tysięcy— podczas gdy w Polsce ilość dochodziła zaledwie do 2 tysięcy.

Musimy sobie przypomnieć, że przed wojną szeroki wachlarz specyfików obejmował niemal wszystkie schorzenia, a że wartość ich była w wielu wypadkach wysoka — zyskały sobie uznanie wśród lekarzy i społeczeństwa, stanowiąc nawet artykuł eksportowy.

Ten odcinek produkcji winien być dalej podstawą naszego przemysłu, winien być otaczany specjalną opieką, gdyż w wielu krajach jest on głównym artykułem eksportowym i u nas może odgrywać tę samą rolę.

Z powyższych względów przepisy mającego ukazać się rozporządzenia Ministerstwa Zdrowia o specyfikach powinny być stosowane jaknajbardziej liberalnie.

Wszystkie zezwolenia na specyfiki farmaceutyczne, dotychczas zarejestrowane, uzyskane na podstawie obowiązujących w Polsce bardzo rygorystycznych przepisów, powinny być utrzymane w mocy. Jedynie te specyfiki, które okazały się szkodliwe lub nietrwałe, winny być wykreślone z rejestru.

Przemysł farmaceutyczny uważa prace, podjęte przez Komisję normalizacyjną za bardzo cenne, zaś wydanie przepisów, dostosowanych do obecnych możliwości zaspokojenia potrzeb rynku w leki — za bardzo pożyteczne.

Propaganda przemysłu niemieckiego wprowadziła stosunkowo dużo specyfików, to też polski przemysł farmaceutyczny specyfiki te winien zastąpić swoimi — nawet o ile są to zwykłe mieszanki, do których jednak społeczeństwo się przyzwyczaiło. Chory musi widzieć i wiedzieć, że są czynniki, którym zależy na tym, aby lek był osiągalny.

Niewątpliwie nadejdzie moment, że zagraniczny przemysł farmaceutyczny będzie chciał rzucić na rynek polski cały szereg preparatów, które w Polsce mogą być produkowane, lub mają już odpowiedniki; wobec takich preparatów winny być zastosowane jaknajdalej idące ograniczenia.

Reasumując powyższe wywody, stwierdzamy, że w obecnym stanie przemysł farmaceutyczny w Polsce — jeśli chodzi o chemikalia, winien iść po linii produkcji preparatów ogólnie znanych i stosowanych na całym świecie — iść utartym szlakiem.

W zakresie zaś produkcji specyfików — wytwarzać przede wszystkim te, które już przed wojną były w Polsce znane i wprowadzone, kładąc przytem specjalny nacisk na produkcję preparatów witaminowych, organopreparatów, surowic i szczepionek, arsenobenzoli i przetworów roślinnych.

Przemysł farmaceutyczny w rozwoju swym musi również pamiętać o dostarczeniu społeczeństwu leków ze świata roślinnnego. Wprawdzie istnieją różne poglądy na temat tego rodzaju leczenia, jednakże przy dużych możliwościach nabywania tak roślin, jak spirytusu i cukru, ta gałąź lecznictwa winna być popierana i wykorzystana.

Spotykamy się często z koncepcjami produkcji preparatów, opartych wyłącznie na myśli polskiej z wykorzystaniem rodzimych, dostępnych surowców.

Należy zastanowić się nad tą koncepcją, jednakże w chwili obecnej trudno jest wprowadzić ją w życie. Celem jej realizacji należy stworzyć instytuty badawcze, wyposażone w najnowsze urządzenia, biblioteki, oraz inne pomoce, a co najważniejsze zmobilizować ludzi z myślą twórczą, którzy poświęciliby się wyłącznie tej pionierskiej pracy.

Kończąc, musimy stwierdzić, że zagadnienie przemysłu farmaceutycznego znalazło zrozumienie czynników decydujących i przypuszczać należy, że we wspólnym wysiłku znajdziemy takie rozwiązanie, aby dopomóc społeczeństwu, którego oczy zwrócone są w naszą stronę.

S u m m a r y:

As the whole world we have now difficulties on account of lack of raw materials for our pharmaceutical industry. But it is possible to find a solution by dint of clever organisation of our home industry. Investigations ought to be tended towards substitution of imported specifics by ours.

Koordynacja produkcji leków w Polsce

Prof. Dr. J. Supniewski

Polski przemysł chemiczny winien stać się choćby częściowym spadkobiercą chemicznego przemysłu Niemiec, który był przecież źródłem ich siły ekonomicznej i politycznej.

Wielkie zapasy naszego węgla winny być zużyte racjonalnie nie tylko do celów energetycznych, lecz również w dużej mierze do przeróbki na wartościowe leki, barwniki, tworzywa itd.

Nasza duża produkcja ziemniaków winna być podstawą rozwoju silnego przemysłu fermentacyjnego, przeróbki skrobi nie tylko na etanol, lecz również na cenne leki, alkohole, ketony, aldehydy i kwasy.

Rosnąca produkcja zwierzęco-hodowlana powinna powodować racjonalne zużycie odpadków naszych rzeźni i mleczarni na leki i produkty techniczne.

Unarodowienie i upaństwowienie podstawowych gałęzi przemysłu w Polsce stwarza duże możliwości inwestycyjne i możliwości produkowania tego, co nam potrzeba, a nie tego, na co nam pozwolą międzynarodowe kartele.

Mamy duże możliwości surowcowe i dużo rąk do pracy, a mam nadzieję, że wkrótce też dużo uzyskamy fachowych rąk i fachowych mózgów. Mamy też duże braki, a w pierwszym rzędzie brak koordynacji i harmonii, różnych przemysłów i różnych działów przemysłu chemicznego.

Niniejszy szkic — z musu pisany stylem telegraficznym — jest próbą syntezy możliwości krajowej produkcji podstawowych leków. Nieliczne jeszcze, niestety, pojedyncze ogniwa tej produkcji już są czynne, należy je uzupełnić i powiązać w jedną silną produkcyjną całość.

Smoła pogazowa.

Najważniejszym surowcem do wyrobu leków jest smoła pogazowa z węgla kamiennego, zawiera ona bowiem aromatyczne węglowodory, łatwo wchodzące w liczne reakcje chemiczne. Przez destylację frakcyjną tej smoły otrzymujemy: benzen, toluen, naftalen, antracen, fenol, krezole, pirydynę i chinolinę, a więc podstawowe związki chemiczne do syntezy leków.

Benzen, nitrowany kwasem azotowym, daje nitrobenzen, który znów redukowany (żelazem) daje anilinę. Z aniliny możemy wyrabiać liczne jej pochodne, na przykład ogrzewając chlorowodorek aniliny z metanolem lub z etanolem w autoklawie (wobec katalizatorów np. CuCl) otrzymujemy dwumetyloanilinę używaną do syntezy barwnika-leku błękitu metylenowego i dwuetyloanilinę używaną w licznych syntezach. W tych samych warunkach chlorowodorek aniliny daje z aniliną dwufenylaminę używaną do syntez barwników akrydynowych — leków bakteriobójczych.

Anilina dwuazowana kwasem azotawym i redukowana kwasem siarkawym (bądź innymi czynnikami redukcyjnymi) daje fenylohydrazynę, ważny półfabrykat do syntez leków przeciwgorączkowych. Kondensacja fenylohydrazyny z kwasem cyjanowym daje lek przeciwgorączkowy, kryogeninę — f (C_6H_5 $NHNHCONH_2$), kondensacja z estrem acetylooctowym daje metylofenylopyrazolon, który metylowany paratoluilosulfonianem metylu tworzy antypirynę. Wiązanie antypiryny z kwasem salicylowym daje lek przeciwgorączkowy — salipirynę.

Z kwasem azotawym antypiryna daje zielony związek nitrozowy, który łatwo redukuje się do związku aminowego (SO_2 lub pyłem cynkowym).

Powstały związek aminowy łatwo metyluje się w swej grupie aminowej, aldehydem mrówkowym z kwasem mrówkowym, dając

bardzo dobry lek przeciwgorączkowy — piramidon.

Acetylowanie aniliny daje acetanilid, środek przeciwgorączkowy dla zwierząt. Acetanilid sulfonuje się kwasem chlorosulfonowym do chlorku para-acetaminofenylosulfonowego (p—CH_3 $COHNC_6H_5SO_2Cl$), używanego do wyrobu sulfanilamidów, dobrych leków etioterapeutycznych, do leczenia wielu chorób zakaźnych. Chlorek ten wiąże się z amoniakiem na amid, który po odczepieniu ługami grupy acetylowej daje najprostszy lek tej grupy — sulfanilamid (p-$NH_2C_6H_4SO_2NH_2$). Gdy zamiast amoniaku użyjemy różnych amin, otrzymamy serię nowych leków antybakteryjnych o różnych właściwościach. Z α-aminopirydyny otrzymamy dagenan, z aminotiazolu-cibazol, z guanidyny — sulfoguanidynę, dobry lek przeciwdezynteryjny, z aminopirydyny — sulfadiazynę, z metyloaminopirymidyny — sulfamerazynę, jeden z najlepszych leków sulfanilamidowych.

Dalsze nitrowanie nitrobenzenu prowadzi do metadwunitrobenzenu. Elektrolityczna redukcja tego związku tworzy z niego orto - nitro - para - aminofenol. Związek ten po zdwuazowaniu wiąże się z arseninem sodowym na kwas para - oksy - meta - nitro - fenyloarsinowy

$$(p\text{-}OH\text{-}m\text{-}NO_2\text{-}C_6H_3AsO/OH/_2),$$

substancję macierzystą arsenobenzenów, używanych do leczenia kiły. Redukcja tego związku glukozą daje kwas para-oksy-meta-aminofenyloarsinowy, który po zacetylowaniu bezwodnikiem octowym daje stowarsol

$$(p\text{-}OH\text{-}m\text{-}CH_3COHNC_6H_3AsO/OH/_2),$$

doustny lek przeciwkiłowy. Kwas para-oksy meta-amino - fenyloarsonowy, redukowany dwutlenkiem siarki wobec jodowodoru wytwarza najenergiczniejszy lek przeciwkiłowy-mafarsen (p-OH-m-$NH_2C_6H_3AsO$). Tenże sam związek, lub kwas para-oksy-meta-nitrofenyloarsonowy, redukowane hydrosiarczynem sodowym wytwarzają arsfenaminę, używaną dawniej do leczenia kiły. Arsfenamina wiąże się z rongalitem na neoarsfenaminę (p-OH-m-$NH_2C_6H_3As$ = AsC_6H_3m-OH-m - $NHCH_2SO_2Na$), najczęściej używany lek przeciwkiłowy. Wiązanie arsfenaminy z aldehydem mrówkowym i dwusiarczynem sodowym prowadzi do mioarsfenaminy, domięśniowego leku przeciwkiłowego

$$(m\text{ - }NaO_3SCH_2HN(\text{-p-OH})C_6H_3As = AsC_6H_3(p\text{-OH})\ m\text{-}NHCH_2SO_3Na).$$

Z benzenu przez energiczne sulfonowanie dymiącym kwasem siarkowym powstaje kwas meta-benzenodwusulfonowy, który, stapiany z ługami, daje rezorcynę (m-$C_6H_4/OH/_2$) — lek dermatologiczny. Rezorcyna, ogrzana w autoklawie z dwumetylaminą, zmienia się w meta-dwumetylaminofenol. Z tego związku przez reakcję z chlorkiem dwumetylomocznika i przez wtórne metylowanie siarczanem metylowym otrzymujemy prostygminę

$$(CH\ m\text{-}(CH_3)_2\ NCOOC_4H_4N/CH_3/_3SO_4CH_3),$$

lek zastępujący naturalny alkaloid fizostygminę w leczeniu jaskry i w leczeniu schorzeń mięśniowo-nerwowych.

Bezwodnik octowy wobec bezwodnego chlorku glinowego dołącza się do benzenu i daje acetofenon, ten zaś w alkalicznym roztworze reaguje z izatyną i wytwarza kwas fenylocynchoninowy — atofan, ważny lek przeciwpodagryczny.

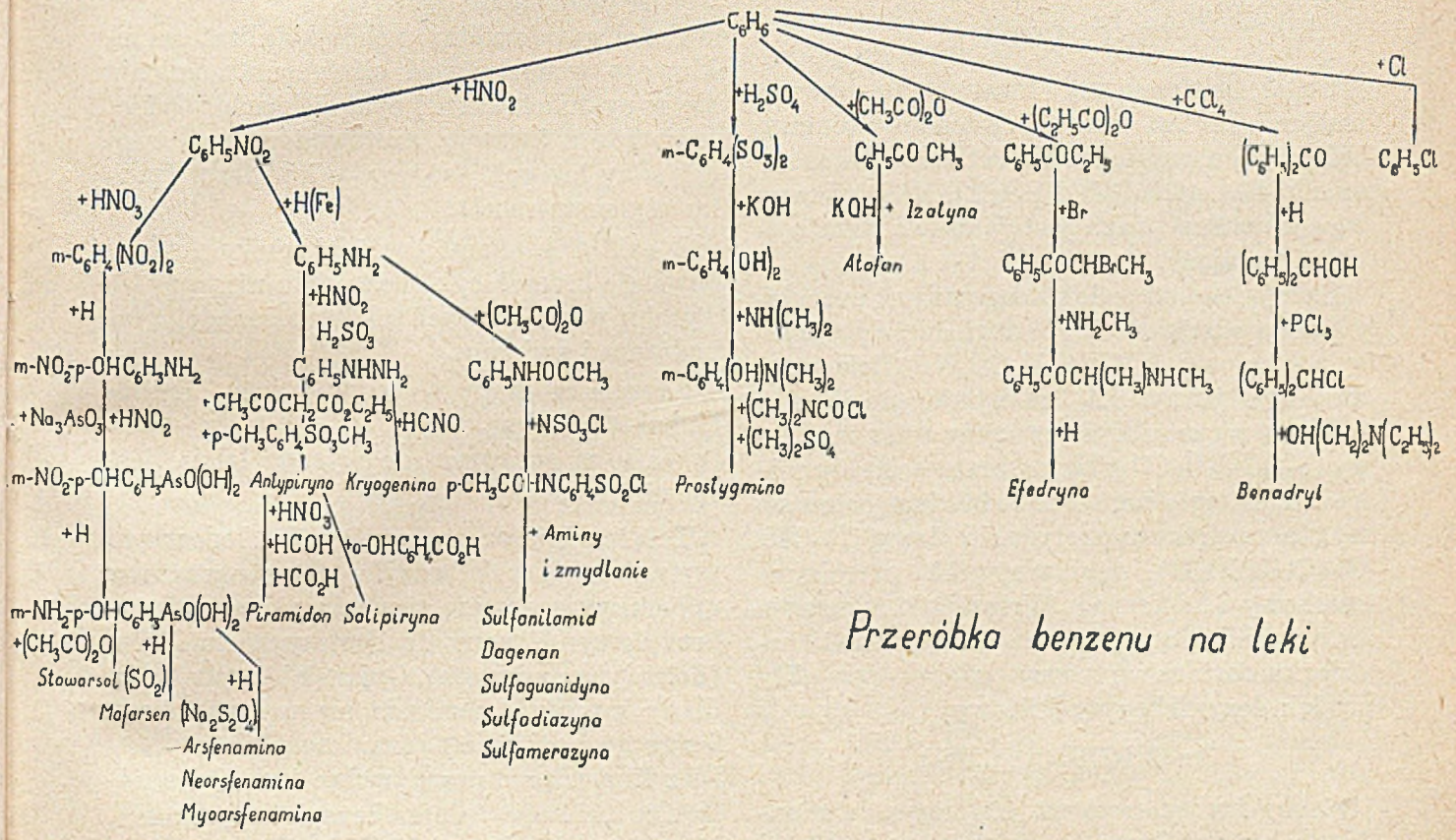
W sposób podobny benzen, wobec chlorku glinowego, łączy się z czterochlorkiem węgla i daje ostatecznie benzofenon. Benzofenon redukowany (pyłem cynkowym i ługiem sodowym) zamienia się w benzhydrol/$C_6H_5/_2$ CHOH potrzebny do syntezy nowego wartościowego leku przeciwalergicznego - benadrylu ($/C_6H_5/_2COOCH_2CH_2N/C_2H_5/_2$).

W identyczny sposób benzen reaguje z bezwodnikiem propionowym do propiofenonu. Ten znów bromowany daje bromopropiofenon, który z metylaminą daje metylaminopropiofenon, a ten ostatni wreszcie, redukowany katalitycznie wodorem wobec platyny lub niklu, daje dobry lek przeciwastmatyczny efedrynę ($C_6H_5CH/OH/CH/CH_3/NHCH_3$).

Chlorowanie benzenu daje chlorobenzen, — ważny półfabrykat do innych syntez chemicznych. Nitrowanie chlorobenzenu mieszaniną kwasu azotowego i kwasu siarkowego tworzy z niego orto-chloronitrobenzen i para-chloronitrobenzen.

Orto-chloronitrobenzen, ogrzany w autoklawie z roztworem sodu w metanolu, wytwarza orto-nitroanizol, który po redukcji zamienia się w orto-anizydynę. Przez zdwuazowa-

Tablica I.



nie tego związku i ogrzewanie go z kwaśnym roztworem siarczanu miedziowego tworzy się gwajakol, potrzebny do syntez leków wykształtnych. Gwajakol sulfonowany daje kwas gwajakolosulfonowy, którego sól potasowa używana jest jako lek wykształtny (Thiocol) ($CH_3O(OH)C_6H_3SO_3K$). Przez działanie fosgenu na gwajakol tworzy się węglan gwajakolu (Duatol, $(CH_3OC_6H_4O)_2CO$) —niedrażniący lek wykształtny.

Para - chloronitrobenzen z etanolowym roztworem sodu tworzy para - nitrofenetol, który po redukcji żelazem zmienia się w parafenetydynę. Fenetydyna po zacetylowaniu bezwodnikiem octowym tworzy fenacetynę dobry lek przeciwgorączkowy

$$(p\text{-}CH_3COHNC_6H_4OC_2H_5).$$

Fenetydyna z kwasem cyjanowym daje słodką dulcynę ($p\text{-}NH_2COHNC_6H_5OC_2H_5$).

Chlorobenzen reaguje z chloralem wobec środków odwadniających (HSO_3Cl) tworząc środek owadobójczy D.D.T.

$$(/p\text{-}ClC_6H_4/_2CHCCl_3).$$

Chlorobenzen ogrzany w autoklawie z alkaliami daje fenol, ważny półfabrykat do syntez, używany również jako lek bakteriobójczy.

Przy chlorowaniu fenolu tworzy się orto - chlorofenol, który ogrzany w autoklawie z wodorotlenkiem barowym tworzy pyrokatechol, używany do syntezy adrenaliny. Pyrokatechol kondesuje się z bezwodnikiem chlorooctowym (wobec $POCl_3, AlCl_3$) na chloroacetopyrokatechol, ten zaś z metylaminą daje adrenalon ($/OH/_2C_6H_3COCH_2NHCH_3$), który, redukowany wodorem wobec platyny lub niklu, wytwarza adrenalinę

$$(/OH/_2C_6H_3CH/OH/CH_2NHCH_3),$$

ważny lek przeciwastmatyczny i pobudzający krążenie.

Nitrowanie fenolu słabym kwasem azotowym wytwarza z niego orto-nitrofenol, który łatwo redukuje się do orto-aminofenolu. Oba te związki chemiczne służą do syntezy 8-oksychinoliny.

Silniejsze nitrowanie fenolu zamienia go w kwas pikrynowy ($/NO_2/_3C_6H_2OH$), używany przy syntezach leków.

Silne bromowanie fenolu wytwarza z niego trójbromofenol, który wiąże się z tlenkiem

bizmutawym i daje skórny lek odkażający — kseroform

$(Br_3C_6H_2OBiO)$.

Fenol, sulfonowany kwasem siarkowym, zamienia się w kwas para-fenolosulfonowy, który łatwo przyłącza jod i tworzy kwas sozojodolowy ($OHJ_2C_6H_2SO_3H$). Sól cynkowa tego kwasu używana jest jako lek odkażający i ściągający.

Suchy fenolan sodowy, ogrzany w autoklawie z dwutlenkiem węgla zamienia się w salicylan sodowy ($o\text{-}OHC_6H_4CO_2Na$), lek przeciwreumatyczny. Z salicylanu tego wyrabiamy kwas salicylowy i jego ester metylowy ($o\text{-}OHC_6H_4CO_2CH_3$), a przez acetylowanie kwasu salicylowego bezwodnikiem octowym wytwarza się kwas acetylosalicylowy ($o\text{-}CH_3CO_2C_6H_4CO_2H$), popularny lek przeciwgorączkowy (Aspiryna). Wreszcie kondensacja kwasu salicylowego z fenolem wobec tlenochlorku fosforu wytwarza salol — pospolity środek dezynfekcyjny jelitowy

$(o\text{-}OHC_6H_4CO_2C_6H_5)$.

Suchy fenolan potasowy tworzy z dwutlenkiem węgla kwas para-oksybenzoesowy, którego ester etylowy używany jest do konserwowania produktów żywnościowych (Nipagina $p\text{-}OHC_6H_4CO_2C_2H_5$).

Fenol uwodorniony wobec katalizatora niklowego wodorem pod ciśnieniem, zamienia się w cykloheksanon i cykloheksanol. Cykloheksanon z kwasem azotowodorowym tworzy silny lek pobudzający — kardiazol (pentametylenotetrazol).

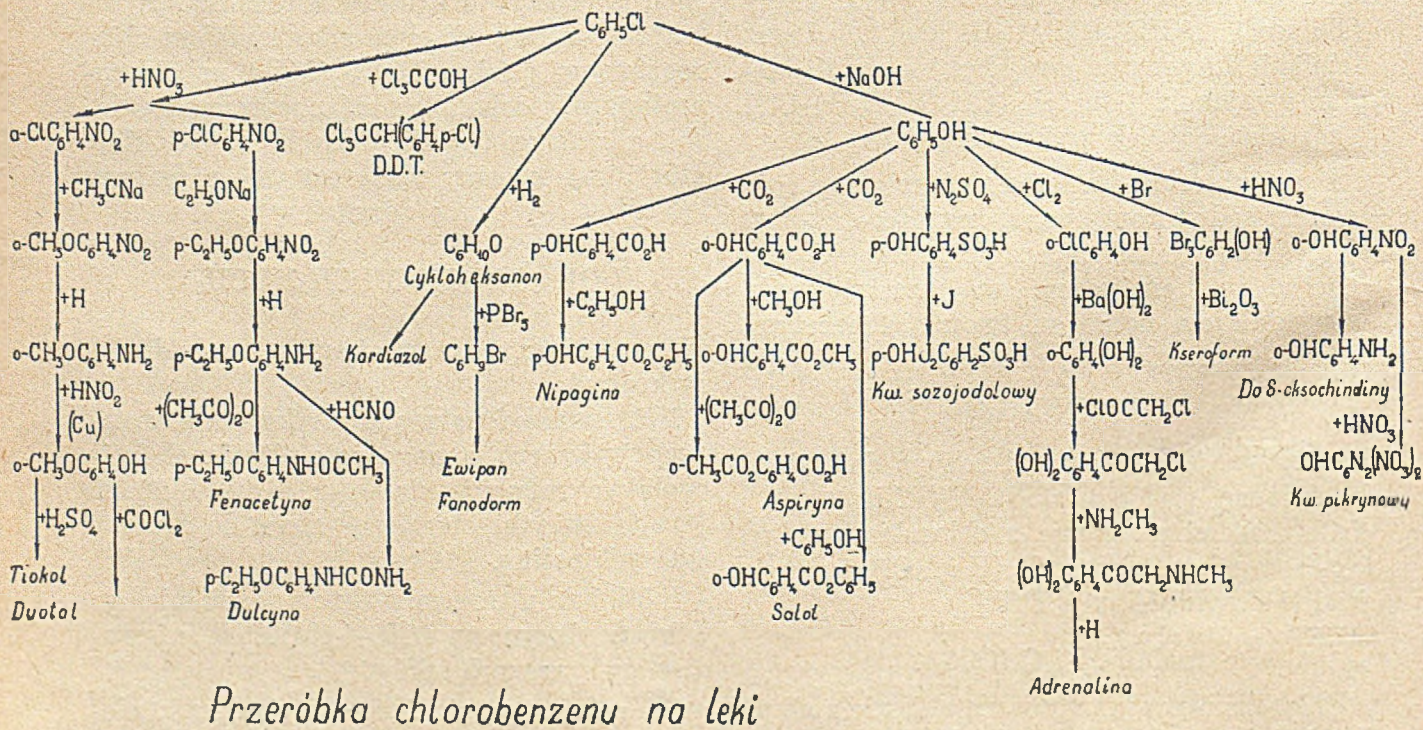
Z cykloheksanonu i pięciobromku fosforu powstaje bromek cykloheksenylu używany do wyrobu wartościowych leków nasennych: fanodormu i ewipanu.

Krezole ze smoły pogazowej służą jako leki bakteriobójcze.

Ważnym surowcem do wyrobu leków jest również toluen.

Toluen chlorowany w świetle słonecznym wytwarza chlorek benzylu, a ten ogrzany z cyjankiem sodowym, zmienia się w cyjanek benzylowy używany do syntezy wielu leków (dolantyny, luminalu). Cyjanek benzylu, zmydlany kwasami, zamienia się w kwas fenylooctowy. Katalityczna kondensacja tego kwasu z kwasem octowym, wobec katalizatora — tlenku torowego, daje benzylometyloketon, który, redukowany katalitycznie z amoniakiem wobec niklu, wytwarza silny lek pobu-

Tablica II.



Przeróbka chlorobenzenu na leki

dzający, benzedrynę ($C_6H_5CH_2CH/CH_3/NH_2$), wówczas gdy podobna kondensacja z metylaminą daje podobnie działającą perwitynę ($C_6H_5CH_2CH/CH_3/NHCH_3$).

Zupełne utlenienie toluenu (nadmanganianem potasowym lub chlorem) zamienia go w kwas benzoesowy, używany do wyrobu wielu leków.

Utlenianie toluenu siarczanem manganowym wytwarza z niego aldehyd benzoesowy (sztuczny olejek gorzkich migdałów). Sód metaliczny i benzylan sodowy tworzą z tego aldehydu benzoesan benzylu ($C_6H_5CO_2CH_2C_6H_5$), dobry lek przeciwświerzbowy.

Kondensacja aldehydów octowego i benzoesowego wobec słabych alkalii prowadzi do wytworzenia aldehydu cynamonowego (sztucznego olejku cynamonowego $C_6H_5CH=CHCOH$).

Aldehyd benzoesowy reaguje z cyjanowodorem do cyjanohydryny benzoesowej ($C_6H_5CH/OH/CN$), używanej do wyrobu sztucznej wody migdałowej.

Cyjanohydryna ta, zmydlana kwasami, zamienia się w kwas migdałowy ($C_6H_5CH/OH/COOH$), używany jako lek odkażający drogi moczowe i do syntez niektórych leków (np. homatropiny).

Kwas azotowy zamienia toluen w para-nitrotoluen, który (utleniany $KMnO_4$ lub CrO_3) tworzy kwas paranitrobenzoesowy, potrzebny do syntez leków znieczulających miejscowo (prokainy

$$p\text{-}NH_2C_6H_4CO_2CH_2CH_2N/C_2H_5/_2$$

i anestezyny $p\text{-}NH_2C_6H_4COOC_2H_5$). Kwas ten redukuje się wodorotlenkiem żelazawym do kwasu para-aminobenzoesowego ($p\text{-}NH_2C_6H_4COOH$), witaminu używanego do leczenia tyfusu plamistego i do syntezy silnego leku znieczulającego, pantokainy

$$(p\text{-}C_4H_9HNC_6H_4CO_2CH_2CH_2N/CH_3/_2).$$

Toluen reaguje z kwasem chlorosulfonowym, tworząc mieszaninę chlorobezwodników orto- i para-toluenosulfonowych. Związek orto- z amoniakiem daje amid orto-toluenosulfonowy, który, utleniany nadmanganianem potasowym, zamienia się w sacharynę. Z amoniaku i chlorobezwodnika para-toluenosulfonowego tworzy się amid, który z podchlorynem sodowym daje silny lek odkażający, chloraminę T ($p\text{-}CH_3C_6H_4SO_2NNaCl$). Chlorobezwodnik para z metanolem daje para-toluenosulfonian metylu, używany do metylowania wielu leków.

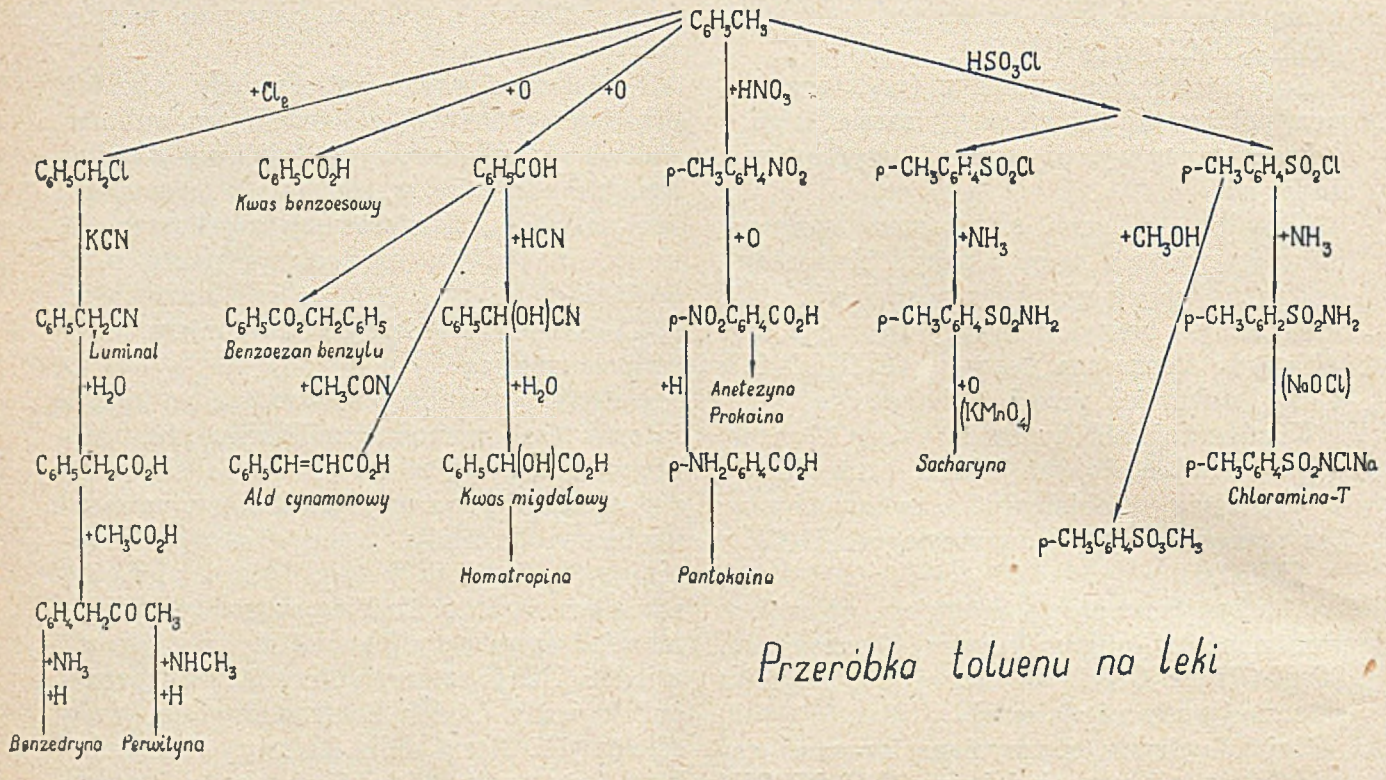
Naftalen używany jest niekiedy jako lek przeciwczerwiowy. Węglowodór ten, sulfonowany kwasem siarkowym, daje kwas β-naftalenosulfonowy, który, stapiany z ługami, daje β-naftol — lek stosowany w schorzeniach skóry. Z naftolu tego otrzymujemy betol ($\beta\text{-}C_{10}H_7O_2CC_6H_4\text{-}o\text{-}OH$) i benzonaftol ($\beta\text{-}C_{10}H_7O_2CC_6H_5$) leki do odkażania przewodu pokarmowego.

Naftalen, utleniany tlenem wobec katalizatorów (soli wanadu i molibdenu), lub utleniany kwasem siarkowym wobec siarczanu rtęciowego, wytwarza kwas ftalowy, potrzebny do wyrobu leków. Wobec środków odwadniających, bezwodnik tego kwasu wiąże się z fenolem na fenoloftaleinę, używaną dawniej jako lek czyszczący. Fenoloftaleina wiąże się z jodem i daje czterojodofenoloftaleinę, rentgenologiczny środek kontrastowy dla dróg żółciowych. Bezwodnik ftalowy z amoniakiem tworzy ftalimid, który z podchlorynem sodowym zamienia się w kwas antranilowy. Ten kwas, kondensowany z kwasem chlorooctowym, a następnie stapiany z amidkiem sodowym, daje kwas indoksylokarbonowy. Związek ten utleniany kwasem azotowym wytwarza izatynę. Izatyna służy do wyrobu atofanu. Izatyna wobec środków odwadniających kondensuje się z fenolem do pochodnej pokrewnej fenoloftaleinie, która, acetylowana bezwodnikiem octowym, daje izacen— dobry lek czyszczący.

Antracen, utleniany kwasem chromowym, zmienia się w antrachinon, który, sulfonowany kwasem siarkowym (wobec soli rtęci), daje obok innych kwasów również kwas antrachinono-1-8-dwusulfonowy. Kwas ten, ogrzewany z mlekiem wapiennym w autoklawie, zamienia się w chryzacynę (1,8-dwuoksyantrachinon — istycynę), weterynaryjny lek czyszczący. Redukcja chryzacyny pyłem cynkowym zamienia ją w antranol-cignolinę, używaną w schorzeniach skórnych zamiast naturalnej chryzarobiny.

Pirydyna znalazła szerokie zastosowanie w syntezie leków. Ogrzana z amidkiem sodowym daje α - aminopirydynę, potrzebną do syntezy dagenanu. Amina ta, benzylowana i wiązana z $ClCH_2CH_2N(CH_3)_2$, daje nowy lek przeciwalergiczny — pirybenzaminę.

TABLICA III.



Przeróbka toluenu na leki

Aminopirydyna, ogrzewana do wyższej temperatury z amidkiem sodowym, zamienia się w 2,5-dwuaminopirydynę. Związek ten z dwuazowaną aniliną tworzy barwnik — pirydium, używany jako lek do odkażania dróg moczowych.

Liczne pochodne chinolinowe znalazły zastosowanie jako leki etioterapeutyczne. W smole pogazowej jest mało chinoliny, z tego względu do syntez używamy chinoliny, otrzymanej przez kondensację nitrobenzenu aniliny i gliceryny wobec soli żelaza i kwasu siarkowego.

Nadmanganian potasowy utlenia chinolinę do kwasu chinolinowego, który, ogrzany z bezwodnikiem octowym, zamienia się w bezwodnik chinolinowy. Bezwodnik ten, ze swej strony ogrzany z dwuetylaminą, zamienia się w dwuetylamid nikotynowy — koraminę, silny lek pobudzający.

Kwas chinolinowy, gotowany z kwasem octowym, odczepia dwutlenek węgla i zamienia się w kwas nikotynowy. Z kwasu tego łatwo otrzymujemy ester etylowy, który reaguje z wodnym amoniakiem i daje amid nikotynowy — witamin przeciwpelagryczny.

Z orto-nitrofenolu, orto-aminofenolu, gliceryny i kwasu siarkowego wobec kwasu arsenowego tworzy się 8-oksychinolina. Siarczan tego związku chemicznego jest popularnym lekiem bakteriobójczym — chinozolem.

Chinolinę tę możemy jodować i chlorować. Jodo - chloro - oksychinolina jest silnym antyseptykiem skórnym — wioformem, dwujodooksychinolina używana jest, jako lek przeciw pierwotniakom jelitowym.

Oksychinolina ta łatwo sulfonuje się i łatwo przyłącza jod. Antybakteryjny preparat, Yatren, jest solą sodową kwasu jodo - oksychinolinosulfonowego.

Karbid i acetylen.

Koks, stapiany z wapnem palonym w piecu elektrycznym, daje nam karbid (węglik wapniowy), który reaguje z wodą, dając acetylen, gaz bardzo aktywny chemicznie, używany do licznych syntez wartościowych związków chemicznych. Acetylen wobec katalizatorów niklowych łatwo uwodarnia się wodorem do etylenu.

Pod wpływem kwaśnych roztworów siarczanu rtęciowego acetylen dołącza wodę i zmienia się w aldehyd octowy, używany do wielu syntez. Związek ten polimeryzuje wobec kwasów, dając paraldehyd—lek nasenny, używany również do syntezy aminotiazolu, potrzebnego do wyrobu cibazolu (bromowanie i kondensacja z tiomocznikiem).

Z trójetoksylanem glinowym aldehyd ten kondensuje się do octanu etylu, ważnego rozpuszczalnika, używanego do dalszych syntez chemicznych. Ester ten wobec sodu kondensuje się do acetooctanu etylu, potrzebnego do syntezy leków (związków pyrazolonowych, metylotiouracylu itd.).

Wobec katalizatorów manganowych i kobaltowych tlen dołącza się do aldehydu octowego, dając kwas octowy i bezwodnik octowy. Tą drogą otrzymuje się tani, silny kwas octowy.

Z kwasu octowego otrzymujemy wiele leków. Octan sodowy i potasowy używane są, jako leki alkalizujące i moczopędne. Octan potasowy, prażony z trójtlenkiem arsenu, tworzy tlenek kakodylu, który utleniany (HgO) zamienia się w kwas kakodylowy — lek krwiotwórczy.

Przez chlorowanie kwasu octowego otrzymujemy kwas chlorooctowy, przez estryfikację etanolem otrzymujemy z niego octan etylowy.

Syntetyczny bezwodnik octowy używany jest do syntez wielu leków (fenacetyny, aspiryny).

Wobec innych katalizatorów acetylen daje z wodą aceton, ważny rozpuszczalnik i półprodukt do dalszych syntez. Z acetonu i chloroformu pod wpływem amidku sodowego tworzy się chloreton, silny środek nasenny ($Cl_3C\ C(CH_3)_2OH$). Aceton z wapnem chlorowanym daje chloroform, a z jodem i ługami — jodoform, lek odkażający.

Acetylen wobec katalizatorów ($SbCl_3$) wiąże chlor, tworząc czterochloroetan, który gotowany z mlekiem wapiennym, daje trójchloroetylen, ważny rozpuszczalnik, używany też do dalszych syntez chemicznych. Trójchloroetylen używany jest też jako narkotyk i jako środek dezynfekcyjny.

Związek ten wiąże tlen wobec katalizatorów ($SbCl_3$) i tworzy chloral, używany jako lek nasenny i do syntezy D. D. T. Dalsze utlenianie chloralu prowadzi do kwasu trójchlorooctowego — leku, niszczącego tkanki.

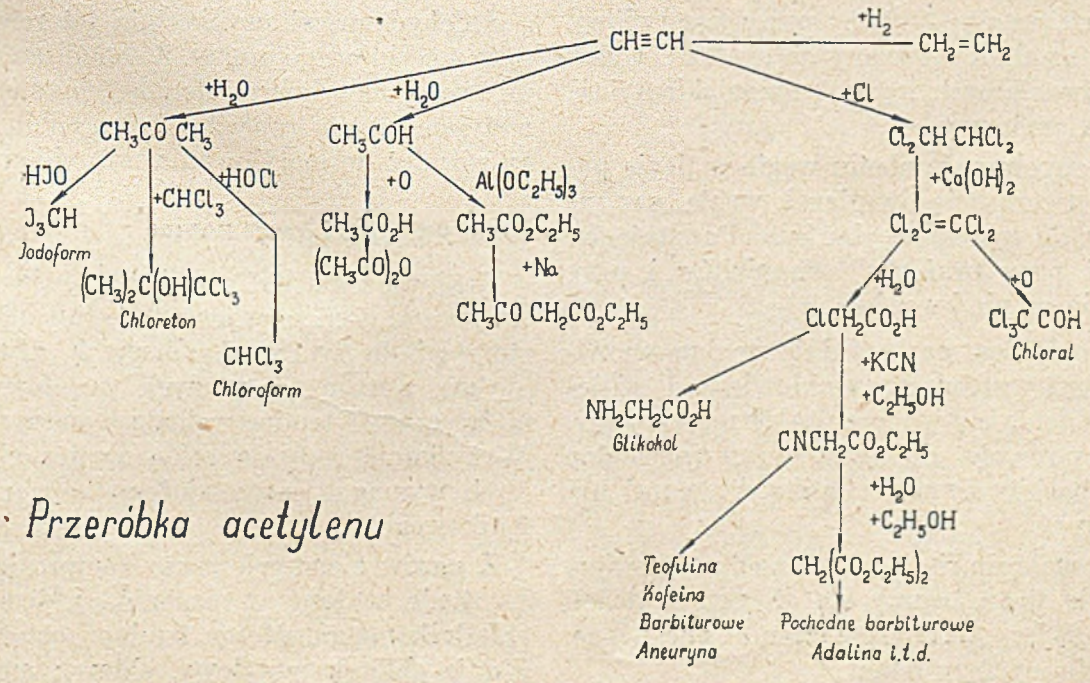
Pod wpływem mocnego kwasu siarkowego trójchloroetylen zmydla się do kwasu chlorooctowego — ważnego półfabrykatu do syntezy leków.

Kwas ten z cyjankami daje kwas cyjanooctowy, którego ester etylowy służy do syntez wielu leków (środki nasenne, pochodne kwasu barbiturowego, kofeina, teobromina, teofilina, witamin B_1).

Kwas cyjanooctowy, zmydlany alkaliami, zmienia się w kwas malonowy, który tworzy ester etylowy, używany do syntez leków (pochodne kwasu barbiturowego i kwasu tiobarbiturowego, adalina).

Węglik wapniowy reaguje z azotem tworząc cyjanamidek wapniowy (azotniak). Azotniak z ługiem sodowym daje cyjanamidek sodowy używany do syntez amin drugorzę-

Tablica IV.



Przeróbka acetylenu

dowych. Związek ten reaguje na przykład z bromkiem etylu dając cyjanamidek etylowy, zmydlający się pod wpływem kwasów do dwuetylaminy, niezbędnej do syntez leków (koramina, prokaina).

Azotniak, neutralizowany słabymi kwasami (dwutlenkiem węgla), uwalnia cyjanamid. Roztwory wodne cyjanamidu reagują z siarkowodorem, tworząc tiomocznik, potrzebny do syntez leków (pochodne tiobarbiturowe, aminotiazol, tiouracyl).

Ekstrakcja azotniaku wodą na gorąco daje dwucyjandwuamid, używany również do syntez leków (paludryna). Związek ten, stapiany z azotanem amonowym, zamienia się w azotan guanidyny, niezbędny do syntez (pochodne kwasu barbiturowego, aminopirymidyny do syntez sulfadiazyny i sulfamerazyny, sulfaguanidyna).

Wobec katalizatorów (Al_2O_3) acetylen i amoniak reagują z sobą i dają cyjanowodór, z którego wyrabiane są cyjanki, używane w syntezach chemicznych. Stapianie cyjanków z siarką tworzy rodanki, używane do syntez (sztuczny olejek gorczyczny $CH_2=CH.CH_2$ NCS). Stapianie cyjanków z minją daje cyjaniany używane do wyrobu leków o grupie mocznikowej.

Koks i węgiel drzewny.

Przy spalaniu węgla w parach siarki tworzy się dwusiarczek węgla. Przez chlorowanie tego związku chemicznego powstaje czterochlorek węgla — lek przeciwczerwiowy i rozpuszczalnik, używany do syntez chemicznych. Dwusiarczek węgla z amoniakiem daje rodanek amonowy.

Przy zupełnym spaleniu węgla w tlenie powietrza tworzy się dwutlenek węgla, gaz, używany do syntez węglanów. Powstaje on również przy prażeniu wapniaków i przy działaniu na nie kwasów.

Z amoniakiem gaz ten daje węglan amonowy, który, ogrzany w autoklawie pod ciśnieniem, zmienia się w mocznik-lek moczopędny, używany również do wielu syntez (pochodne kwasu barbiturowego, adalina, bromural hydantoiny).

Przy spalaniu się węgla w niedostatecznym dopływie tlenu tworzy się aktywny tlenek węgla, dający liczne połączenia chemiczne, ważne dla syntezy leków.

Wobec katalizatorów (węgla aktywnego) gaz ten łączy się z chlorem na fosgen. Fosgen z amoniakiem i alkoholem etylowym tworzy narkotyk — uretan etylowy ($C_2H_5OCONH_2$) z innymi alkoholami daje inne uretany. Z fenolami fosgen daje węglany, używane jako leki (np. węglan gwajakolu).

Tlenek węgla, ogrzewany w autoklawie pod ciśnieniem z suchym ługiem sodowym, tworzy mrówczan sodowy, z którego otrzymujemy kwas mrówkowy i mrówczan etylowy, używane do syntez. Mrówczan sodowy, ogrzewany dalej wobec niewielkich ilości czynników katalizujących, zmienia się w szczawian sodowy, również stosowany w syntezach organicznych.

Tlenek węgla wobec katalizatorów wiąże się z wodorem do metanolu, ważnego półproduktu do dalszych syntez. Metanol z chlorowodorem daje chlorek metylowy, używany jako narkotyk wziewny i jako czynnik metylujący. Jodowodór tworzy z nim jodek metylu, a trójtlenek siarki — siarczan metylu, używane do metylowania.

Pary metanolu wobec katalizatorów (miedzi, srebra) spalają się w powietrzu do aldehydu mrówkowego, używanego jako lek przeciwbakteryjny.

Z amoniakiem aldehyd ten tworzy sześciometylenoczteroaminę ($(CH_2)_6N_4$), używaną jako środek odkażający drogi moczowe. Z hydrosiarczynem sodowym aldehyd ten tworzy rongalit, używany do syntezy neoarsfenaminy.

Aldehyd mrówkowy spełnia też rolę czynnika metylującego aminy. Z solami amonowymi tworzy metylaminę, dwumetylaminę i trójmetylaminę, używane do syntez leków. Służy on również do metylowania piramidonu.

Ropa naftowa i gazy ziemne.

Krajowa ropa naftowa i gazy ziemne są surowcami jeszcze prawie zupełnie niewyzyskanymi do syntez chemicznych. Składają się one z mało aktywnych węglowodorów alifatycznych, trudno wchodzących w reakcję. Wyzyskanie ropy do celów syntez chemicznych wymaga jeszcze dużego opracowania naukowego.

Z gazów ziemnych przez kompresję i wymrożenie możemy wyosobnić główny ich składnik metan. Metan trudno chloruje się i daje chlorek metylowy, chlorek metylenu,

chloroform i czterochlorek węgla. Metan, spalany przy niedostatecznym dopływie tlenu, daje aldehyd mrówkowy.

Przez destylację ropy naftowej otrzymujemy: benzynę, używaną jako rozpuszczalnik, parafinę płynną, używaną jako lek czyszczący, wazelinę, używaną na maści i parafinę stałą. Katalityczne utlenianie parafiny daje mieszaninę kwasów tłuszczowych, nadającą się do wyrobu mydeł.

Przy krakowaniu ropy naftowej do gazoliny powstają gazowe olefiny, a głównie powstaje etylen, który z mieszaniny tych gazów daje się wydzielić metodami fizycznymi. Wyższe olefiny reagują z kwasem siarkowym i dają mieszaninę alkoholi: izopropylowego, izobutylowych, izoamylowych itd.

Etylen i inne olefiny znajdują się również w gazach z koksowni. Etylen wiąże chlor i daje dwuchloroetan, używany jako rozpuszczalnik. Związek ten ogrzany w autoklawie z wodnym amoniakiem, tworzy etylenodwuaminę, potrzebną do syntezy leków (piperazyna, eufilina).

Przeróbka etylenu

Etylen wiąże kwas podchlorawy (wodę chlorową), tworząc chlorhydrynę etylenową, niezbędną do licznych syntez leków, trójetanolaminy, choliny, alkoholi: dwumetylo i dwuetyloetylowych (do syntez leków znieczulających).

Przez zmydlenie chlorhydryny tworzy się glikol etylenowy, który przy destylacji z ciałami odwadniającymi (kwasem siarkowym) zamienia się w dioksan ($O/CH_2CH_2/_2O$), ważny rozpuszczalnik. Chlorhydryna etylenowa pod wpływem ługu sodowego zamienia się w tlenek etylenu.

Gaz ten z amoniakiem tworzy trojetanolaminę — dobry emulgator dla tłuszczów, z dwuetylaminą lub z dwumetylaminą tworzy alkohole dwualkiloetylowe, potrzebne do syntez leków. Gaz ten z trójmetylaminą wiąże się na cholinę, która z chlorkiem acetylu daje acetylocholinę, a z chlorkiem mocznika— karbaminocholinę, dwa leki, zastępujące naturalne alkaloidy, drażniące układ nerwów parasympatycznych.

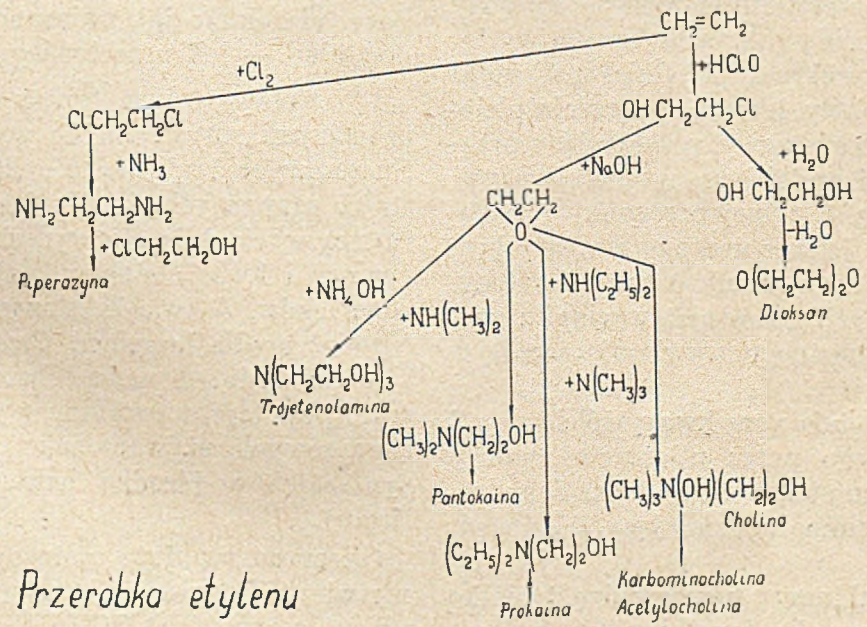
Surowce zwierzęce.

Przed wojną produkcja środków żywnościowych w Polsce przesuwała się coraz bardziej w stronę hodowli zwierząt. Obecne zmiany struktury rolnej i społecznej na pewno przyspieszą ten proces.

Część wytworzonych produktów zwierzęcych można będzie z korzyścią przerobić na leki. Szczególnie do celu tego nadają się narządy mniej przydatne na żywność.

Ze śluzówek żołądkowych wyrabia się pepsynę do celów leczniczych i przemysłowych i do wyrobu peptonów. Suszoną śluzówkę żołądka podaje się w anemii złośliwej. Ze śluzówki żołądków cielęcych wyrabia się podpuszczkę, używaną w dyspepsjach niemowląt i do wyrobu serów.

Tablica V.



Z trzustek wyrabia się trypsynę i suchą trzustkę do celów leczniczych i technicznych. Wyrabia się również insulinę.

Suszone tarczyce używane są w schorzeniach przemiany materii.

Wątrobę przerabia się na wyciąg wątrobowy, używany w anemii złośliwej i na heparynę, stosowaną w zakrzepach.

Wyciągi mięśniowe zawierają kwas adenozynotrójfosforowy, podawany w skurczach naczyń krwionośnych. Z odpadków mięsnych wyrabiamy pepton, który po jodowaniu daje jodopepton.

Z tkanek łącznych (ścięgien, kości) wyrabia się żelatynę. Żelatyna wiąże się z taniną na tannokol — lek przeciwbiegunkowy, a z solami srebra daje żelatynian srebrowy — lek antybakteryjny.

Z mózgów końskich wyrabia się cholesterol i lecytynę. Cholesterol jest produktem wyjściowym do wyrobu hormonu płciowego męskiego - propionianu testosteronu, hormonu ciałka żółtego - progesteronu, hormonu kory nadnerczy - octanu dezoksykortykosteronu i do wyrobu przeciwkrzywicowego witaminu D_3.

Z kory nadnerczy otrzymujemy hormony korowe, z gruczołów przytarczycznych wyciągi, leczące tężyczkę, z przedniej przysadki mózgowej—prolany, leczące zaburzenia płciowe, hormon tereotropowy, pobudzający przemianę materii i prolaktynę, wzmagającą wydzielanie mleka. Z tylnej przysadki wyosabnia się wyciągi, bogate w wazopressynę—hormon, wzmagający ciśnienie krwi i oksytocynę, kurczącą macicę. Również wyciągi z grasicy i szpiku kostnego wywierają lecznicze działanie.

Żółć wołowa daje nam kwasy żółciowe. Z kwasu cholowego przez utlenianie podbrominem sodowym otrzymujemy kwas dehydrocholowy (decholinę), działający żółciopędnie.

Z krwi wyrabiamy hemoglobinę i białko surowicze do wyrobu tanalbiny (po związaniu z taniną). Hydroliza krwi kwasem solnym prowadzi do mieszaniny aminokwasów, z której wyosabnia się histydynę. Histydyna, poddana rozpadowi bakteryjnemu, wytwarza histaminę, używaną jako lek.

Z moczu ciężarnych klaczy wyrabia się hormon płciowy żeński—oestron, który, redukowany katalitycznie wodorem z platyną, zamienia się w oestradiol — hormon stosowany do leczenia schorzeń kobiecych. Z krwi i moczu tychże zwierząt otrzymujemy prolany, stosowane w ginekologii.

Mleko stanowiło przed wojną poważną pozycję produkcyjną w Polsce. Z odtłuszczonego mleka wyrabiamy kazeinę przez wytrącenie jej kwasami. Kazeinę tę można przerabiać na peptony, tryptony i hydrolizaty aminokwasów, stosowane w lecznictwie. Z hydrolizatów tych wyrabia się tyrozynę, która łatwo joduje się i daje dwujodotyrozynę ($OHJ_2C_6H_2CH_2CHNH_2CO_2H$) do leczenia nadtarczyczności. Kazeina z węglanem sodowym tworzy kleistą sól, zdatną na podkład do maści. Częściowa hydroliza kazeiny daje białka, które, związane ze srebrem, wytwarzają lek antybakteryjny — protargol.

Po wytrąceniu kazeiny zostaje serwatka, która po zagęszczeniu wydziela cukier mleczny używany w lecznictwie. Przez hydrolizę tego cukru otrzymujemy galaktozę, a z tej przez utlenianie kwasem azotowym — kwas śluzowy. Elektrolityczne utlenianie laktozy wobec kredy daje nam laktobionian wapniowy — lek wapniowy.

Z żółtka jaj robimy lecytynę i cholesterol. Pozostałe białko jaj, związane z taniną, daje tanalbinę — lek przeciwbiegunkowy.

Łój wołowy i inne tłuszcze zwierzęce są poważnymi surowcami do wyrobu kwasów tłuszczowych i gliceryny, które powstają z nich przy zmydlaniu. Z mieszaniny kwasów tłuszczowych dają się wyosobnić kwas stearynowy i kwas oleinowy, potrzebne do wyrobu leków. Z kwasów tłuszczowych robimy również mydła lecznicze. Przy redukcji tych kwasów wodorem wobec chromianu miedziowego powstaje mieszanina wyższych alkoholi tłuszczowych, używana jako emulgator i do syntez leków (środka bakteriobójczego zefirolu).

Gliceryna ma duże zastosowanie w lecznictwie: Z kwasem azotowym daje ona nitroglicerynę ($NO_2OCH/CH_2ONO_2/_2$) — lek przeciw skurczom naczyń krwionośnych. Z kwasem metafosforowym daje kwas glicerynofosforowy ($OHCH_2CH(OH)CH_2OPO(OH)_2$), używany jako lek. Z chlorowodorem gliceryna daje chlorhydryny, potrzebne do syntez leków. Odwadniana siarczanem magnezowym gliceryna zmienia się w akroleinę. Jodowodór zamienia glicerynę w jotion ($OHCH(CH_2J)_2$) — lek jodowy.

Kwas mrówkowy lub kwas szczawiowy przerabia glicerynę na alkohol allylowy, który z chlorowodorem (wobec CuCl) daje chlorek allylu, a z bromowodorem daje — bromek allylu, potrzebne do syntez leków. Dają one z arseninem sodowym lek krwiotwórczy arsylen ($CH_2 = CHCH_2AsO(OH)_2$), z rodankami izosiarkocjanek allylowy ($CH_2 = CHCH_2 NCS$) — drażniący lek skórny, wreszcie z kwasem barbiturowym dają liczne wartościowe środki nasenne (dial, noktal, pernokton, rektidon itd.).

Trany ryb morskich są obfitym źródłem witaminów A i D. Otrzymujemy z nich frakcję niezmydlającą się, używaną jako lek.

Z surowego tłuszczu z wełny (z odpadków przemysłu tekstylnego) po oczyszczeniu otrzymujemy wartościowy podkład na maści — lanolinę.

Wosk pszczelny używany jest do wyrobu maści i plastrów. Z owadów — kantaryd wyrabia się bezwodnik kwasowy — kandarydynę, stosowaną jako lek drażniący.

Skrobia.

Klimat i gleba Polski powodują, że jesteśmy producentem ziemniaków zawierających dużo skrobi, którą możemy przerabiać na wiele wartościowych związków chemicznych.

Hydroliza skrobi słabymi kwasami daje dekstrynę, zastępującą gumę arabską. Skrobia zhydrolizowana silniej w autoklawie zamienia się w glukozę, używaną jako lek odżywczy.

Elektrolityczne utlenianie glukozy wobec kredy daje glukonian wapniowy, szeroko stosowany w lecznictwie. Glukoza, redukowana pod ciśnieniem wodorem wobec niklu, zmienia się w sorbit, używany jako lek w cukrzycy (sionon). Bakterie kwasu octowego (Acetobacter gluconicus i inne) utleniają sorbit do sorbozy. Dalsze ostrożne utlenianie sorbozy nadmanganianem potasowym prowadzi do wytworzenia kwasu askorbinowego (witaminu C), leku przeciwkrzywicowego.

Skrobię możemy zcukrzać do maltozy maltazą, znajdującą się w słodzie. Taka zcukrzona skrobia łatwo ulega różnym fermentacjom. Bakterie kwasu mlekowego (Lactobacillus Delbrücki) wobec kredy fermentują ją do mleczanu wapniowego — leku wapniowego, z którego przez rozkład kwasem siarkowym powstaje kwas mlekowy do celów leczniczych i konsumpcyjnych.

Bakterie butylowe (Clostridium butylicum) fermentują ten cukier do butanolu i acetonu. Butanol z bromowodorem daje bromek n-butylowy używany do syntezy leków (pantokainy, sonerylu).

Bakterie masłowe (Clostridium butyricum) fermentują zaciery skrobiowe do kwasu masłowego.

Pleśń Rhizopus nigricans fermentuje je do kwasu fumarowego, który daje się utleniać do kwasu winnego. Sam kwas fumarowy z powodzeniem może zastępować kwas winny i kwas cytrynowy w wyrobie licznych produktów spożywczych.

Pleśń Aspergillus niger fermentuje cukry do kwasu cytrynowego, produktu, wyrabianego przed wojną w Polsce z importowanego włoskiego cytrynianu wapniowego. Kwas ten możemy więc wyrabiać z taniego surowca krajowego.

Kwas cytrynowy, obrabiany dymiącym kwasem siarkowym, zamienia się w kwas acetonodwukarbonowy, używany do syntez leków (syntetyczna atropina, syntetyczna kokaina, auroselektan B).

Z cukrów przez fermentację można wreszcie produkować swoiste leki antybakteryjne — antybiotyki: penicylinę (fermentacja pleśnią, Penicillium notatum) i streptomycynę (Streptomyces griseus).

Ziemniaki w Polsce przed wojną były masowo przerabiane na etanol, używany w lecznictwie jako rozpuszczalnik oraz używany do syntez wielu leków. Środki odwadniające (kwas fosforowy, kwas siarkowy) tworzą z etanolu eter etylowy, dobry rozpuszczalnik i narkotyk chirurgiczny.

Katalityczne odwodnienie etanolu tlenkiem glinowym daje etylen. Chlorowodór tworzy z etanolu chlorek etylu, bromowodór — bromek etylu, używane do syntez leków (adaliny, weronalu). Z kwasami organicznymi etanol daje estry (octan etylu, mrówczan etylu).

Chlorowanie etanolu daje chloral. Wapno chlorowane tworzy z etanolu chloroform. Utlenianie etanolu wytwarza z niego aldehyd octowy i kwas octowy.

Podczas fermentacji alkoholowej tworzy się olejek fuzlowy, bogaty w alkohole: propylowy, izobutylowy i izoamylowe.

Alkohol izoamylowy, utleniany nadmanganianem potasowym lub kwasem chromowym, zamienia się w kwas izowalerianowy, używany do syntez leków (bromural, walidol). Alkohol ten z kwasem azotawym tworzy azotyn izoamylowy, lek przeciw skurczom naczyniowym.

Z alkoholu propylowego i izobutylowego bromowodór tworzy bromki, potrzebne do syntez leków. Z alkoholu propylowego przez utlenienie otrzymujemy aldehyd propionowy, kwas propionowy, a z tego bezwodnik propionowy, potrzebne do syntez leków (efedryny).

Wobec siarczynów drożdże fermentują cukry do gliceryny i do aldehydu octowego. Przy braku tłuszczu w kraju możemy wyrabiać glicerynę z ziemniaków. Polska jest dużym producentem cukru buraczanego. Również i odpadki produkcji tego cukru mogą być zużyte przez przemysł fermentacyjny.

Zinwertowana sacharoza, redukowana wodorem wobec niklu Raneya tworzy mannit (obok sorbitu), używany jako lek.

Drewno.

Drewno naszych drzew szpilkowych i iglastych jest poważnym surowcem do wyrobu leków.

Czysty drzewnik, estryfikowany kwasem azotowym, zamienia się w nitrocelulozę, którą w roztworze eterowo-etanolowym używany jako lek pokrywający — kolodium. Metylowanie celulozy daje metylocelulozę (tylozę), zastępującą gumę arabską.

Lignina z drewna daje się przerabiać na tanią wanilinę.

Sucha destylacja drewna daje nam węgiel drzewny, dający się przerabiać na węgiel aktywny, używany też jako lek. Przy destylacji tej powstaje smoła, kwas octowy i metanol. Smoły z drzew liściastych używane są jako leki dermatologiczne. Ze smoły bukowej można wyosobnić ługami frakcję fenolową — kreozot, stosowaną jako lek wykształśny.

Destylacja żywicy sosnowej daje kalafonię i olejek terpentynowy, stosowany jako lek. Głównym składnikiem tego olejku jest α-pinen, który łatwo daje się z niego wyosobnić. Pinen, utleniany kwasem azotowym, zmienia się w wodnik terpiny, lek wykształśny. Pinen ogrzewany z bezwodnikiem octowym i z trójtlenkiem boru zamienia się w octan bornylu, z którego po zmydleniu otrzymujemy borneol. Borneol, odwodorniany katalitycznie (miedzią), lub utleniany, zamienia się w racemiczną kamforę, używaną jako lek.

Bromowanie kamfory daje nam lek bromokamforę, utlenianie jej kwasem azotowym daje kwas kamforowy.

Przed wojną terpentyna polska przerabiana była w Niemczech na kamforę, importowaną do Polski. Kamforę możemy robić w Polsce sami.

Chlorowanie olejku terpentynowego daje nam cymol. Cymol ten, sulfonowany kwasem siarkowym, daje mieszaninę kwasów cymolosulfonowych, które stapiane z ługami wytwarzają karwakrol i tymol, używane w lecznictwie i importowane z zagranicy.

Zioła lecznicze i surowce roślinne.

Przed wojną słabo była rozwinięta w Polsce racjonalna hodowla roślin leczniczych. Zbierano głównie zioła lecznicze, rosnące dziko, powodując spustoszenia florystyczne. Należałoby obecnie rozbudować plantacje ziół leczniczych, dające zwykle dobry surowiec o określonych i kontrolowanych własnościach leczniczych. Zioła te pokryłyby w dużej mierze zapotrzebowanie naszych aptek i mogłyby być przerabiane przez niewielkie nawet fabryki na nalewki, wyciągi płynne, wyciągi stałe i olejki eteryczne. Większe fabryki mogłyby je przerabiać na czyste ciała lecznicze (alkaloidy, glukozydy, terpeny itd.). Aby uniknąć strat ciał leczniczych przy suszeniu ziół, należałoby używać do produkcji ziół świeżych i przerabiać je obok plantacji.

W naszych warunkach moglibyśmy przez prostą destylację ziół z parą wodną produkować następujące olejki eteryczne: kminkowy, anyżkowy, koperkowy, tymiankowy, tatarakowy, arcydzięglowy, lawendowy, jałowcowy, olejek z mięty kędzierzawej i z mięty pieprzowej. Przez specjalny dobór roślin olejek mięty pieprzowej możnaby przerabiać na wartościowy lek — mentol.

W Polsce winniśmy wyrabiać wyciąg z paproci samczej, używany jako lek przeciw tasiemcom, wyciągi z szajłaku kruszyny, jako lek czyszczący oraz zająć się hodowlą różnych gatunków rzewienia, używanego jako lek czyszczący.

Ważną jest hodowla roślin, bogatych w leki nasercowe — naparstnicy purpurowej i na-

parstnicy wełnistej, które możnaby przerabiać na czyste glukozydy. Surowce te winny być standaryzowane biologicznie.

W Polsce możnaby wyrabiać czyste alkaloidy z roślin krajowych: sparateinę, kolchicynę, akonitynę, ergometrynę i ergotaninę (z krajowego sporyszu).

Liście krajowego pokrzyku mogłyby dać krajową atropinę, którą możnaby przerabiać na homatropinę.

Polska, poważny producent słomy makowej, wyrabiała przed wojną dużo morfiny. Morfina ta była nawet eksportowana. Metylowanie tej morfiny wodorotlenkiem fenylotrójmetyloamonowym daje kodeinę, używaną jako lek przeciwkaszlowy. Przez etylowanie morfiny można otrzymać dioninę. Morfina, ogrzana z kwasem solnym, daje lek wymiotny — apomorfinę.

Pozostałości alkaloidów po wyrobie morfiny zawierają pochodne izochinolinowe. Prawdopodobnie znajduje się w nich ważny lek — papaweryna.

Papawerynę i ciała jej pokrewne (perparynę, eupawerynę) otrzymujemy jednak również syntetycznie, nie wiadomo więc, czy opłaci się wyrób tego alkaloidu ze słomy makowej.

Ostatnio opracowano wiele fabrycznych syntez ważnych leczniczo alkaloidów, zsyntetyzowano również ciała lecznicze w zupełności, zastępujące te alkaloidy. Syntetycznie można wyrabiać: kofeinę, teobrominę, teofilinę, kokainę, atropinę. Syntetyczna paludryna działa przeciwmalarycznie lepiej i silniej od chininy. Znaczenie naturalnych alkaloidów maleje i pewno wkrótce przejdą one do historii, podobnie jak witaminy otrzymywane z roślin.

W Polsce możnaby wreszcie wyrabiać również ważniejsze alkaloidy i glukozydy z surowców zagranicznych. Z odpadkowych łupek kakaowych opłaciłoby się wyrabiać teobrominę. Przy wyrobie kawy odkofeinowanej otrzymywalibyśmy tanią kofeinę do celów leczniczych. Prosta destylacja odpadków tytoniowych z alkaliami dawałaby nikotynę, którą możnaby zużyć przez utlenienie kwasem azotowym na wyrób kwasu nikotynowego do syntezy koraminy.

Polska nie posiada poważnych surowców garbnikowych. W Polsce możnaby robić taninę li tylko z dębianek importowanych. Tanina ta służyłaby do wyrobu tanalbiny (wiązanie z białkiem jaj, kazeiną lub białkiem surowicy krwi), a po hydrolizie kwasami dawałaby kwas galusowy. Sucha destylacja tego kwasu wytwarza pyrogallol—lek, używany w dermatologii.

Kraj nasz jest ubogi w rośliny oleiste. W Polsce najwięcej produkuje się oleju rzepakowego, niestety, nie bardzo nadającego się do syntez leków.

Wyrabiany jest również olej makowy, który po zjodowaniu (JCl) daje rentgenologiczny środek kontrastowy — lipojodol.

Krajowy olej konopny i lniany mają ograniczone zastosowanie w lecznictwie. Uprawa soi w Polsce jeszcze jest w stadium prób, nie należy się więc liczyć z szybką produkcją dobrego oleju sojowego z ziaren krajowych.

Olej z kiełków pszenicy jest bogatym źródłem witaminu płciowego E i może być używany jako lek.

W Polsce możnaby produkować syntetyczne witaminy z krajowych surowców, a więc witaminy B_1, B_2, B_6, kwas pantotenowy i kwas folinowy.

Wyrabiamy z drożdży gęsty wyciąg, który mógłby wraz z proszkiem z drożdży zastąpić w zupełności wyciąg lukrecjowy do wyrobu pigułek.

Należy tylko wprowadzić poprawkę w naszym lekospisie. Z drożdży można wyrabiać kwas nukleinowy do celów leczniczych.

Przez zmydlenie tłuszczu z drożdży otrzymuje się ergosterol, który, naświetlany promieniami łuku magnezowego, zamienia się w witamin przeciw krzywicy — kalciferol. Witamin ten wyrabiano już u nas przed wojną.

Więcej ergosterolu znajduje się w dzikich drożdżach torula, które należałoby specjalnie hodować do produkcji tego witaminu.

Z marchwi, lub z liści (pokrzyw) można wyrabiać karoten, działający jak witamin przeciwkseroftalmiczny A.

Prosta ekstrakcja słabymi kwasami makuchów nasion oleistych i wytrącenie otrzymanych wyciągów sodą daje nam fitynę — lek inozytofosforowy.

Nieorganiczne związki chemiczne.

Wiele związków chemicznych, wyrabianych przez chemiczny przemysł nieorganiczny, znajduje zastosowanie w lecznictwie, inne znów są niezbędne do syntez leków organicznych.

Do celów leczniczych używany jest czysty tlen, otrzymywany bądź z powietrza, bądź też przez elektrolizę wody. Stosujemy go też w syntezach organicznych, jako czynnik utleniający.

W syntezach chemicznych stosujemy również dwutlenek wodoru, otrzymywany elektrolitycznie, albo przez rozkład dwutlenków nadsiarczanów, lub nadboranów kwasami. Nadsiarczany powstają przez utlenianie elektrolityczne siarczanów. Wszystkie te ciała chemiczne są lekami przeciwbakteryjnymi. Działa tak również nadtlenek magnezu i nadtlenek cynkowy, otrzymywane przez działanie dwutlenku wodoru na odpowiednie tlenki.

Elektrolityczny czysty wodór używany jest jako czynnik redukcyjny do redukcji katalitycznej związków organicznych.

Elektroliza chlorku sodowego daje nam chlor i wodorotlenek sodowy. Chlor reaguje z wapnem gaszonym i daje wapno chlorowane, używane do odkażeń i do syntez. Z tlenkiem magnezu chlor daje podchloryn magnezowy, trwały lek bakteriobójczy.

Elektroliza chlorku sodowego bez diafragmy daje lek odkażający — podchloryn sodowy. Taż sama elektroliza przy dodatku chromianu sodowego daje chloran sodowy, używany jako czynnik utleniający w syntezach organicznych. Sól ta reaguje z chlorkiem potasowym i wytrąca chloran potasowy — słaby lek odkażający.

Elektroliza stopionego wodorotlenku sodowego daje nam sód metaliczny, niezbędny w syntezach. Sód ten, topiony w atmosferze amoniaku, zmienia się w amidek sodowy, potrzebny do kondensacji chemicznych. Aamidek ten topiony w prądzie podtlenku azotu zmienia się w azotek sodowy, używany do syntez (np. kardiazolu).

Amoniak i dwutlenek węgla tworzą z chlorku sodowego używany jako lek dwuwęglan sodowy, który po ogrzaniu zmienia się w węglan sodowy. Kwas siakowy rozkłada chlorek sodowy do chlorowodoru i do siarczanu sodowego, używanego jako lek czyszczący. Siarczan sodowy, prażony z węglem, zamienia się w siarczek sodowy, potrzebny do syntez. Siarczek ten z kwasami daje siarkowodór niezbędny do wielu syntez.

W niektórych polskich solankach występują bromki (solanki koło źródeł naftowych). Z solanek tych możnaby wyrabiać brom metodą chlorową lub metodą elektrolityczną. Brom używany jest do wielu syntez. Łączy się on z wodorem na bromowodór, gdy ogrzewamy ich mieszaninę nad porowatą porcelaną. Z amoniakiem daje on bromek amonowy — lek uspakajający. Brom z żelazem daje bromki żelaza, z których węglany potasowców wydzielają bromki potasu i sodu, używane jako leki w chorobach nerwowych. Bromek wapniowy otrzymujemy przez nasycanie dwutlenkiem siarki mieszaniny bromu, kredy i wody.

Polska nie posiada rud jodowych. Jod możemy wytwarzać tylko z importowanych z Chili soli jodowych. W lecznictwie używane są jodki: sodowy i potasowy wyrabiane z jodu podobnie, jak bromki z bromu. W zawiesinie wodnej chlor utlenia jod do kwasu jodowego, z którego wyrabia się jodan sodowy, używany w lecznictwie. Jod reaguje z wodorem i tworzy jodowodór, gdy ogrzewamy mieszaninę wobec szczerb porcelanowych.

Z krajowych pirytów przez redukcję można wyrabiać siarkę. Siarka (piryty) spalana w powietrzu daje dwutlenek siarki, który z węglanami postasowców daje siarczyny i kwaśne siarczyny. Przez gotowanie siarczynu sodowego z siarką otrzymujemy tiosiarczan sodowy. Kwaśny siarczan sodowy, redukowany pyłem cynkowym, wytwarza hydrosiarczyn sodowy, używany do redukcji. Wobec kamfory dwutlenek siarki wiąże się z chlorem na chlorek sulfurylu—związek używany do chlorowania ciał organicznych. Wobec czerni platynowej dwutlenek siarki łączy się z tlenem na trójtlenek siarki, który służy do wyrobu kwasu siarkowego i dymiącego kwasu siarkowego. Trójtlenek siarki z chlorowodorem daje kwas chlorosulfonowy. Stopiona siarka z chlorem łączy się na chlorek, a potem na czterochlorek siarki. Ten ostatni reaguje z trójtlenkiem siarki, dając chlorek tionylu, potrzebny do syntez chlorobezwodników kwasowych.

W Polsce mieliśmy dość dobrze rozbudowany przemysł azotowy. Wobec katalizatorów żelazowych azot łączy się z wodorem na amoniak. Z amoniaku robimy sole amonowe, używane w lecznictwie, jak chlorek i siarczan amonu. Amoniak z podchlorynami wytwarza hydrazynę. Amoniak wobec platyny utlenia się w powietrzu dając trójtlenek azotu, potrzebny do wyrobu azotynu sodowego i potasowego. Azotyny te stosowane są jako leki

w skurczach naczyń krwionośnych. Amoniak utlenia się dalej w tlenie do bezwodnika kwasu azotowego, który z wodą daje kwas azotowy, z ługami — azotan potasowy i sodowy, a z amoniakiem azotan amonowy. Azotan amonowy prażony wytwarza podtlenek azotu — gaz narkotyczny. Azotyn sodowy z dwusiarczynami tworzy hydroksylaminę.

Prażenie apatytu (lub popiołu kostnego) z węglem i piaskiem w piecu elektrycznym wytwarza fosfór biały, który ogrzany w atmosferze dwutlenku węgla, zmienia się w fosfór czerwony, potrzebny do syntez. Fosfór łatwo reaguje z chlorem, dając trójchlorek i pięciochlorek fosforu. Ostatni związek łatwo utlenia się chloranem sodowym do tlenochlorku fosforu. Fosfór z bromem tworzy trójbromek i pięciobromek fosforu. Spalenie fosforu w powietrzu prowadzi do wytworzenia pięciotlenku fosforu, który z wodą daje kwas meta, pyro — i ortofosforowy. Kwas ortofosforowy z alkaliami tworzy sole używane w lecznictwie: fosforan sodowy, kwaśny fosforan potasowy, fosforan amonowy i fosforany wapniowe. Biały fosfór, gotowany z mlekiem wapiennym, wytwarza podfosforyn wapniowy, używany jako lek.

W Polsce posiadamy pokaźne zasoby rud arsenowych, z których wyrabia się trójtlenek arsenu, używany jako lek krwiotwórczy. Daje on z alkaliami sole — arseniny — leki krwiotwórcze. Trójtlenek arsenu jest utleniany kwasem azotowym do kwasu arsenowego, który daje sole — arseniany.

W Polsce nie wykryto rud antymonowych. Antymonit rozpuszczony w kwasie solnym tworzy chlorek antymonawy, potrzebny do syntez.

Nie posiadamy również rud bizmutowych. Preparaty bizmutowe robić więc musimy z importowanego bizmutu, który rozpuszczamy w kwasie azotowym na azotan bizmutawy. Z soli tej robimy inne preparaty bizmutawe, używane jako leki przeciwkiłowe i przeciwbiegunkowe, a więc sole zasadowe: azotan, węglan, galusan, trójbromofenolan bizmutawy.

W naszym kraju brak jest rud borowych. Importowany prażony kwas borowy zamienia się w trójtlenek boru potrzebny do syntez.

Piasek topiony z sodą daje krzemian sodowy. Krzemian ten z soli glinu wytrąca krzemian glinowy, a z soli magnezu krzemian magnezowy — dwa leki przeciw nadkwasocie żołądkowej.

Nie wykryto jeszcze u nas soli potasowych, musimy więc z importowanych rud potasowych wyrabiać węglan potasowy i wodorotlenek potasowy. Węglan potasowy stapiany z siarką daje wątrobę siarczaną, używaną w medycynie.

Krajowe czyste wapniaki służą do wyrobu soli wapniowych. Prażone dają tlenek wapniowy, a rozpuszczone w kwasie solnym dają chlorek wapniowy. Z roztworów tej soli soda wytrąca czysty węglan wapniowy .

Krajowe baryty rozpuszczają się w kwasie solnym i tworzą chlorek barowy. Z roztworów tego chlorku siarczany wytrącają siarczan barowy, używany jako rentgenologiczny środek kontrastowy przewodu pokarmowego.

Krajowy magnezyt rozpuszcza się w kwasie siarkowym na siarczan magnezowy, stosowany jako lek czyszczący. Z roztworów tej soli soda strąca węglan magnezowy, który po wyprażeniu daje tlenek magnezowy, dwa leki używane w nadkwasotach żołądkowych. Przez elektrolizę stopionego chlorku magnezowego otrzymujemy magnez, potrzebny do syntez organicznych.

Huty nasze produkują dużo cynku. Jako produkt uboczny tej produkcji powstaje pył cynkowy, używany do redukcji i tlenek cynkowy używany jako lek ściągający. Cynk z kwasem siarkowym daje siarczan cynkowy — lek ściągający, a z kwasem solnym chlorek cynkowy potrzebny do syntez organicznych.

Importowane bauksyty, rozpuszczone w kwasie siarkowym, dają siarczan glinowy, który z siarczanem potasowym wytwarza ałun. Siarczan glinu z octanem sodowym tworzy octan glinowy — lek ściągający. Amoniak strąca z roztworu soli glinu wodorotlenek glinowy — lek przeciw nadkwasocie żołądkowej.

Wodorotlenek ten prażony daje tlenek glinowy, używany jako katalizator.

Glin metaliczny również używany jest do syntez organicznych; metal ten spala się w chlorze lub chlorowodorze do chlorku glinowego, potrzebnego do syntez organicznych Glin i sole glinu pewnie wkrótce będziemy wytwarzać z glin krajowych.

Proszek żelaza podawany jest jako lek przeciwanemiczny. Żelazo rozpuszcza się w kwasie siarkowym i daje siarczan żelaza-

wy, z którego robimy inne preparaty żelazawe (mleczan i węglan żelazawy). Pod działaniem chloru żelazo przechodzi w chlorek żelazowy, używany do wyrobu leków żelazowych (wodorotlenku, cytrynianu itd.).

Krajowy nikiel może być używany jako katalizator w redukcjach wodorowych.

Jako katalizator używany jest również octan kobaltawy.

W Polsce nie mamy rud manganowych. Importowany dwutlenek manganowy używany jest, jako czynnik utleniający w syntezach. Minerał ten, stopiony z potasem, wodorotlenkiem potasu i saletrą, daje manganian potasowy, który można utleniać elektrolitycznie do nadmanganianu potasowego. Związek ten używany jest do syntez chemicznych, do utleniania, używany jest zresztą też jako lek odkażający.

Ruda manganowa rozpuszcza się w kwasie siarkowym na siarczan manganowy, który, utleniany elektrolitycznie, zamienia się w siarczan manganowy, zdatny do syntez chemicznych. Octan manganawy może służyć jako katalizator.

Z importowanej rudy chromowej przez prażenie jej z wapnem i węglanami potasowców otrzymujemy dwuchromian sodowy i potasowy, potrzebne do syntez. Kwas siarkowy wytwarza z tych soli trójtlenek chromu, energiczny czynnik utleniający.

W Polsce nie mamy cyny. Importowana cyna służy do niektórych syntez organicznych. Cyna, rozpuszczona w kwasie solnym, tworzy chlorek cynawy, używany do syntez leków.

Przez utlenianie krajowego ołowiu otrzymujemy tlenek ołowiu i minię, używane jako leki . Tlenek ołowiu z kwasem octowym daje octan ołowiawy, lek ściągający. Z roztworów tej soli soda strąca węglan ołowiawy, stosowany w lecznictwie.

Sole rtęci są używane jeszcze niekiedy jako leki bakteriobójcze i przeciwkiłowe. Musimy je wyrabiać z importowanej rtęci, która z chlorem tworzy chlorek rtęciawy (kalomel) i chlorek rtęciowy (sublimat), stosowane jako leki. Z roztworu sublimatu amoniak strąca amidochlorek rtęciowy, używany do maści. Z roztworu sublimatu wodorotlenek sodowy strąca żółty tlenek rtęciowy. Tlenek ten kwasem octowym daje octan rtęciowy potrzebny do wyrobu metaloorganicznych związków rtęci. Tlenek ten z kwasem salicylowym daje lek przeciwkiłowy, salicylan rtęci, a z kwasem siarkowym — siarczan rtęciowy, używany jako katalizator. Rtęć łączy się z jodem na jodek rtęciawy i jodek rtęciowy — dwa leki przeciwkiłowe.

Miedź rozpuszczona w kwasie siarkowym wytwarza siarczan miedziowy, stosowany jako lek ściągający i żrący. Redukcja tlenku miedziowego wodorem daje nam miedź rozdrobnioną, która służy jako katalizator. Sole miedzi, prażone z kwasem chromowym, tworzą, chromin miedziowy, używany do redukcji katalitycznych.

Srebro rozpuszczone w kwasie azotowym, tworzy azotan srebrowy — lek przeciwbakteryjny, używany do wyrobu innych leków srebrowych.

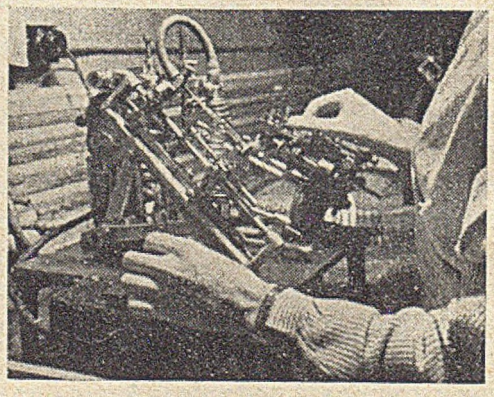
Złoto rozpuszcza się w wodzie królewskiej na chlorek złotawy, używany do wyrobu chemoterapeutycznych leków złotowych.

Do wyrobu katalizatorów dla syntezy leków, potrzebne są nam następujące połączenia metali ciężkich, które musimy sprowadzać: kwas molibdenowy, kwas wolframowy i kwas wanadowy. Musimy również importować azotan torowy, pallad i platynę, używane jako katalizatory.

Podany zarys koordynacji produkcji leków w Polsce nie jest całkowitym. Wiele z podanych leków można będzie korzystniej produkować innemi metodami z zasadniczych półfabrykatów, uwzględnionych w naszym planie.

S u m m a r y :

The possibility of drug production in Poland based on local raw material obtainable from organic and inorganic substances as well as from animal and vegetable kingdom is discussed.



Napełnianie ampułek pod pompą próżniową. (z British Council).

O nowszych kierunkach chemoterapii gruźlicy

Prof. Dr T. Urbański

W s t ę p.

Zagadnienie chemoterapii gruźlicy jest jednym z tych problemów, które dotychczas nie znalazły rozwiązania. Od 1882 r., gdy R o b e r t K o c h wykrył prątki gruźlicze, wypróbowano niezliczoną liczbę substancji pod względem działania na te bakterie. Zbadano więc np. barwniki syntetyczne, związki arsenu nieorganiczne i organiczne, sole miedzi, srebra i złota, wreszcie różne środki dezynfekcyjne — fenole, formaldehyd itp.

Duża liczba tych substancji daje wyniki dodatnie in v i t r o, natomiast pozostają one bez wyraźnego skutku in v i v o. Do klasycznych już przykładów w tym względzie należy np. błękit metylenowy, w którym przez pewien czas pokładano wielkie nadzieje.

W ciągu około 15 lat, poprzedzających wojnę 1939 r., s o l e z ł o t a były jednym z najpopularniejszych środków przeciwgruźliczych. Jak zwykle w próbach klinicznych leczenia gruźlicy, olbrzymia liczba parametrów i trudność prowadzenia doświadczeń równoległych bardzo utrudnia ocenę wyników. Ostateczny wniosek z tych doświadczeń nie przemawia na korzyść związków złota, jako środków zwalczających gruźlicę.

Dodatnie wyniki w leczeniu gruźlicy osiągnięto dotychczas tylko stosowaniem k a l c i f e r o l u (witaminy D_2). Kalciferol ułatwia organizmowi przyswojenie wapnia i fosforu, na czym prawdopodobnie polega istota działania leczniczego witaminy D. Substancją bogatą w witaminy D jest, jak wiadomo, tran. Lecznicze działanie tranu na różne postacie gruźlicy jest powszechnie znane. Nie jest wykluczone, że nie jest ono wynikiem jedynie obecności kalciferolu. Możliwe, że mamy tu do czynienia również z bakteriobójczym działaniem tłuszczów i kwasów tłuszczowych, obecnych w oleju. Istotnie o tym, że pewne tłuszcze i kwasy tłuszczowe mają działanie przeciwgruźlicze (i n v i t r o), wiedziano już od dawna (patrz niżej).

Kwasy tłuszczowe rozgałęzione.

Jak wiadomo, prątki gruźlicy są otoczone powłoką tłuszczowo - woskową (lipinową). Obecnością tej powłoki tłumaczy się zazwyczaj wielką odporność tych bakterii wobec środków leczniczych. W szczególności liczne substancje nieorganiczne i organiczne, które okazały się skuteczne przeciw prątkom i n v i t r o, zawodzą i n v i v o, gdyż nie mogą dotrzeć w niezmienionym stanie do ogniska choroby.

Nie jest wykluczone, że wiele z pośród tych substancji może stać się skutecznymi i n v i v o, jeżeli zastosujemy je w takich warunkach lub w obecności takich substancji, które usuną pancerz ochronny bakterii. W wyniku tego rozumowania dochodzimy do następujących zasad, charakteryzujących jedno z nowszych usiłowań chemoterapii gruźlicy: należy wprowadzić do organizmu substancję rozpuszczalną w wodzie, która bądź wiązałaby się z substancją tłuszczową, chroniącą laseczniki i tworzyła nowy produkt rozpuszczalny, bądź też powodowała hydrolizę substancji tłuszczowej, bądź też wreszcie miała budowę zbliżoną do substancji tłuszczowej laseczników i dzięki temu stanowiła ich rozpuszczalnik.

Próba leczenia gruźlicy w myśl tej ostatniej zasady pochodzi jeszcze z czasów, gdy chemiczna natura substancji tłuszczowej prątków nie była znana. Próba ta opierała się na dwóch znanych faktach:

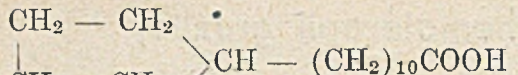
1) leczenia trądu przez ludność tubylczą w Indiach olejem z nasion rośliny miejscowej **Hydnocarpus Kurzii**.

2) pokrewieństwa między bakteriami wywołującymi trąd, a bakteriami wywołującymi gruźlicę.

Szereg autorów wyjaśnił budowę kwasów tłuszczowych, wchodzących w skład oleju hydnokarpowego: kwasu d — Chaulmoogrowego (I) i kwasu d—Hydnokarpowego (II):

$$\begin{array}{l} CH_2 - CH_2 \\ | \\ CH = CH \end{array} \Big\rangle CH(CH_2)_{12}COOH$$

Kwas Chaulmoogrowy
I



Kwas Hydnokarpowy

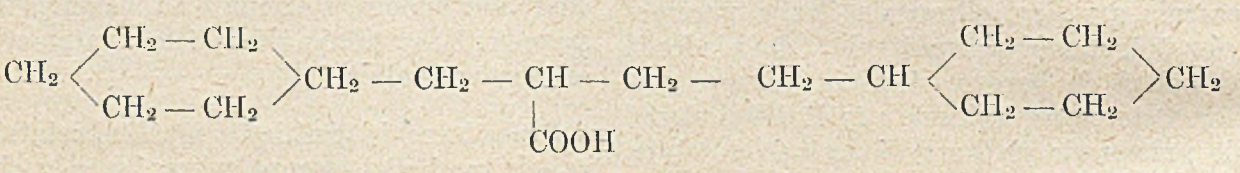
II

Były to pierwsze spotkane w przyrodzie **kwasy o budowie rozgałęzionej**, w odróżnieniu od znanych dotychczas kwasów o łańcuchu nierozgałęzionym — jak np. stearowy, linolowy itp.

W doświadczeniu swym A d a m s ze współpracownikami wykazał, że obydwa kwasy (I) i (II) działają i n v i t r o zabójczo na prątki gruźlicze, podobnie jak na bakterie trądu.

A d a m s przyrządził syntetycznie szereg kwasów, przeważnie dwupodstawionych pochodnych kwasu octowego, zakończonych lub niezakończonych pierścieniami sześcioczłonowymi. Najsilniejsze działanie przeciwgruźlicze i n v i t r o wykazują kwasy, zawierające 15—17 atomów węgla.

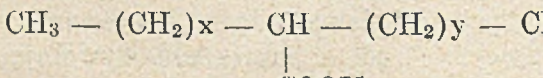
Szczególnie silne działanie posiada kwas (III):



III

Tutaj grupa karboksylowa znajduje się w pobliżu środka łańcucha cząsteczki.

Podobnie silną aktywność anty - tuberkuliczną i n v i t r o posiadają kwasy o ogólnej budowie (IV):



IV

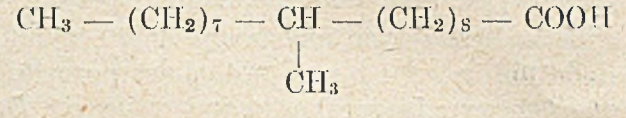
gdzie x + y = 11 do 13.

Silną aktywność posiadają te kwasy, w których x jest możliwie równe y, czyli grupa karboksylowa jest w pobliżu środka łańcucha.

Doświadczenia, wykonywane na organizmach żyjących, zawiodły jednak pokładane nadzieje.

Oczywiście, stawało się konieczne systematyczniejsze zbadanie własności i budowy chemicznej substancji tłuszczowej, chroniącej prątki gruźlicze.

Pierwsze, niezwykle subtelne prace w tej dziedzinie wykonał amerykański chemik R. J. A n d e r s o n ze współpracownikami[2]). Wyodrębnił on tłuszczową substancję z laseczników przez ekstrakcję. Po shydrolizowaniu rozdzielił kwasy na trzy frakcje, z których jedną zbadał dokładnie, ustalając dla niej wzór 10-metylostearowego kwasu, nazwanego tuberkulo - stearowym (V):



V

Kwas tuberkulostearowy

Wzór budowy został ustalony na podstawie identyfikacji produktów utleniania: (str. 145)

Kwas tuberkulostearowy jest więc jeszcze jednym przykładem (poza wspomnianymi kwasami I i II) naturalnego kwasu rozgałęzionego.

Z mieszaniny kwasów A n d e r s o n i inni wyodrębnili prócz kwasu tuberkulostearowego również dwie frakcje o empirycznym wzorze:

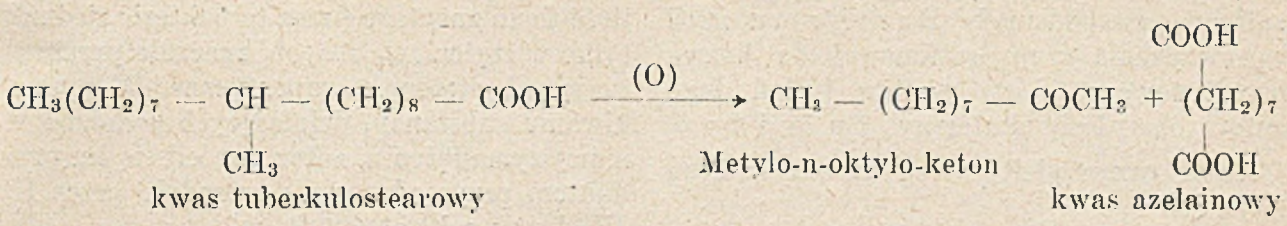
$C_{26}H_{52}O_2$ — nazwaną kwasem ftionowym (phtioic acid)

$C_{30}H_{60}O_2$

Kwas ftionowy stał się przedmiotem szczegółowych badań R. R o b i n s o n a[3]). Ostatecznie R. R o b i n s o n i N. P o l g a r[4]) ustalili, że kwas ftionowy ma budowę (VI) kwasu: 3 : 13 : 19 — trimetylo - trikosanowego:

Jak się okazało (C u l t h a r d i U n g a r)[5]), kwas ftionowy jest toksyczny, a zastrzyk tego kwasu może wywołać owrzodze-

nie niemal identyczne z owrzodzeniami gruźliczymi. Prawdopodobnie kwas ftionowy jest właśnie t o k s y n ą g r u ź l i c y.

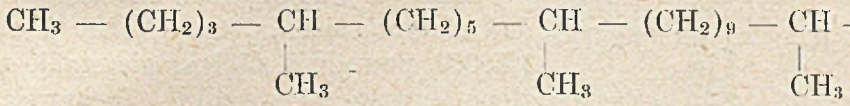


kwas tuberkulostearowy

Metylo-n-oktylo-keton

kwas azelainowy

R. R o b i n s o n i P o l g a r oraz współpracownicy otrzymali syntetycznie szereg kwasów tłuszczowych, zawierających odgałęzienia metylowe, znajdując, że pozycja



kwas ftionowy
VI

grup metylowych jest bardzo ważna dla własności kwasów. Tak więc obecność grupy metylowej przy węglu 3 lub 4 nadaje cechy dużej aktywności, natomiast wydaje się, że grupa metylowa przy węglu 2 daje kwas nietoksyczny.

Sulfony.

W okresie ostatniej wojny w Niemczech został wypuszczony przez I. G. Elberfeld nowy środek przeciwgruźliczy pod nazwą „tibatin“[6]). Aktywną częścią tej substancji jest 4.4¹-dwuamino-dwufenylo-sulfon (VII):

Substancję tę, która jest silnie toksyczna i trudno rozpuszczalna w wodzie, kondensuje się z cukrami takimi, jak galaktoza, mannoza, glukoza lub maltoza, ewentualnie w obecności kwaśnego siarczynu sodu, otrzymując glukozyd rozpuszczalny w wodzie.

Podobny preparat — sulfonian sodowy glukozydu sulfonu (VII) — jest również wyrabiany w Wielkiej Brytanii pod nazwą „promin“.

Jest rzeczą bardzo ważną, że rozpuszczalne w wodzie połączenia (VII) z cukrami są znacznie mniej trujące, niż sam sulfon. Produkty te są czynne jako antybiotyki wobec prątków gruźlicy, podczas gdy preparaty rozpuszczalne tylko w tłuszczach — nie są czynne. Może to stać się wskazówką, potwierdzającą jedną z zasad, o której wspomnieliśmy na początku artykułu.

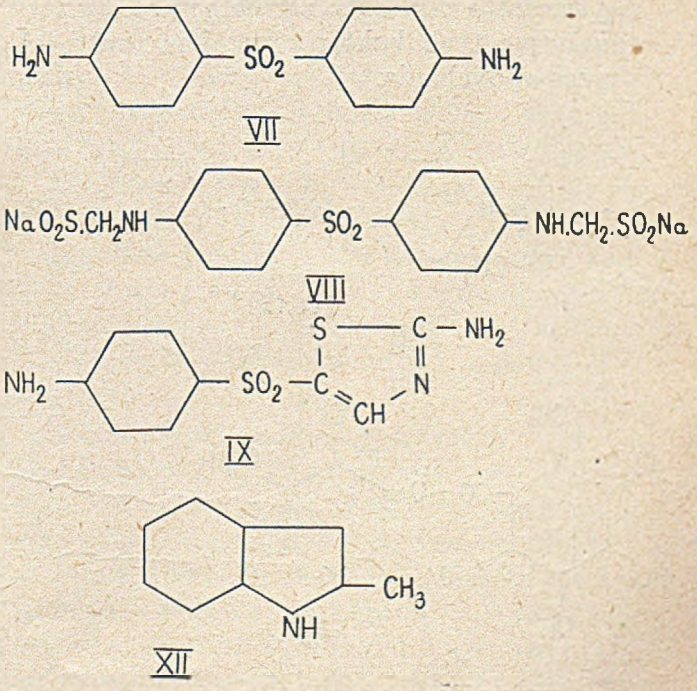
Innym preparatem rozpuszczalnym w wodzie, jest produkt kondensacji sulfonu (VII) z rongalitem. Otrzymuje się sól sodową formaldehydo - sulfoksylanu, znaną w krajach anglosaskich pod nazwą „diason“ (VIII):

Nowością w grupie sulfonów jest t. zw. „promisol“, wprowadzony w użycie w Stanach Zjednoczonych: (IX).

Jak widzimy tutaj, jeden z pierścieni związanych z grupą sulfonową jest pierścieniem tiazolowym, niezmiernie ważnym biologicznie. Według autorów amerykańskich [6a]) promisol jest skuteczniejszy wobec gruźlicy niż promin.

Mimo bardzo obiecujących wyników z tymi preparatami, nie udało się stwierdzić ich skuteczności wobec gruźlicy u ludzi. Na razie nie ulega wątpliwości, że sulfony typu (VII), (VIII) i (IX) są skuteczne tylko wobec gruźlicy zwierząt.

Próby połączenia sulfonu (VII) z kwasem chaulmoogrowym dały wynik ujemny, gdyż



VII

VIII

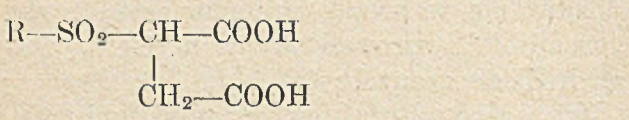
IX

XII

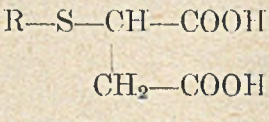
produkt okazał się nieczynnym wobec laseczników.

Natomiast czynność pewnych preparatów sulfonowych podsunęła Barry'emu myśl wprowadzenia grupy sulfonowej do kwasu bursztynowego, który według badań tego autora okazał się skuteczny in vitro.

Autor przyrządził szereg związków typu (X) i (XI):



X



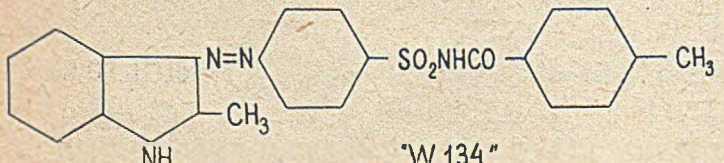
XI

gdzie R = $C_{11}H_{23}$ do $C_{18}H_{37}$.

Istotnie monoestry tych kwasów okazały się silnie aktywnymi in vitro wobec prątków gruźliczych. Długość łańcucha alkilowego R w granicach C_{11} — C_{18} nie wpływa w sposób widoczny na aktywność substancji.

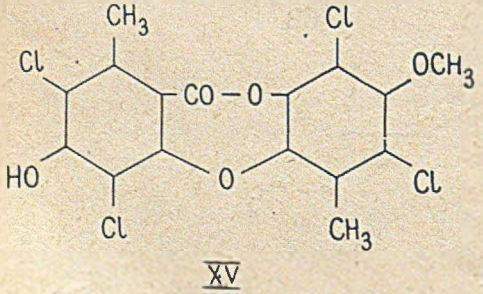
Substancje zakłócające metabolizm prątków gruźliczych.

Szwedzki badacz B. Zetterberg[8]) zastosował nową zasadę do zwalczania prątków gruźlicy przez wprowadzenie substancji, któreby działały nie tylko bakteriostatycznie, ale zarazem zakłócały normalne procesy metaboliczne tych bakterii, np. hamowały ich proces oddychania.



"W 134"

XIII



XV

Istotnie według badań Zetterberg'a okazało się, że szereg sulfamidów oraz opisany wyżej sulfon — promin — zmniejsza ilość tlenu zużytego przez te bakterie, jednak tylko w stężeniach dużych, znacznie przekraczających stężenie terapeutyczne. W poszukiwaniu substancji, działających podobnie w mniejszym stężeniu, autor zwrócił się ku produktom przyrządzonym poprzednio przez H. Wilstaedta[9]).

Dodatnie wyniki osiągnięto z 2-metyloindolem (XII, str. 145) i produktem pochodnym tegoż — „W 134" (XIII):

Okazało się, że obydwie substancje w bardzo małym stężeniu, np. (XIII) w stężeniu 1/16000, powodują silne zmniejszenie zużycia tlenu przez laseczniki (oczywiście in vitro).

Szczególnie interesująca jest substancja „W 134" (XIII), zespalająca w swej cząsteczce działanie hamujące oddychanie indolu z działaniem bakteriostatycznym sulfamidów.

Zetterberg zapowiada dalsze badania z substancjami podobnymi.

Antybiotyki.

Streptomicyna.

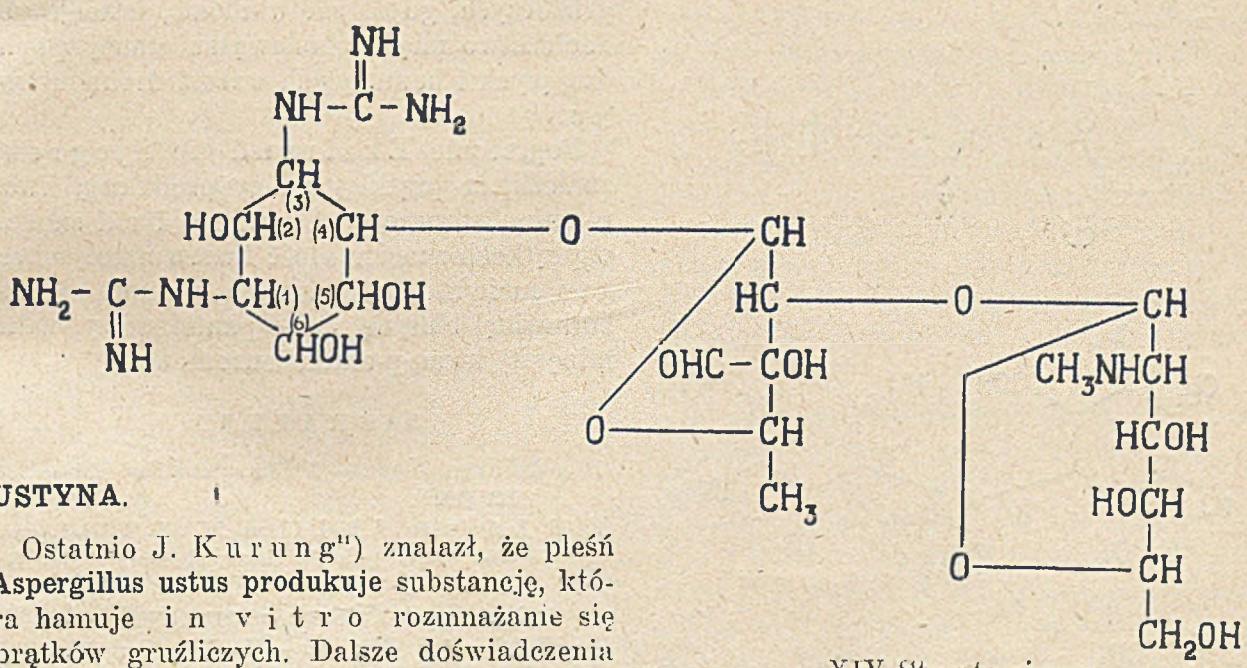
Epokowe odkrycie **penicyliny** pobudziło chemików i biologów do poszukiwania innych antybiotyków, produkowanych przez pleśnie i inne organizmy roślinne. Szczególne zainteresowanie budzą te z pośród nich, które są skuteczne wobec takich bakterii, jak prątki gruźlicy, na które penicylina nie oddziaływa.

Substancję antytuberkuliczną istotnie znaleziono. Jest nią streptomicyna produkowana przez **Streptomyces griseus**, znajdujące się w glebie[10]). Według danych amerykańskich **Streptomyces griseus** są hodowane w pożywce, zawierającej ekstrakt mięsny i roztwór cukru. Streptomicyna adsorbuje się z pożywki za pomocą węgla aktywowanego. Następnie ekstrahuje się ją kwaśnym alkoholem, zapuszcza w wodzie i usuwa alkohol. Otrzymuje się tą drogą roztwór wodny poszukiwanej substancji. Przez odparowanie tego roztworu wyodrębnia się trudno rozpuszczalną sól, np. pikrynian, oczyszcza i wreszcie przyrządza cholorowodorek.

Streptomicyna okazała się skuteczniejsza wobec prątków gruźliczych, niż sulfony typu tibatiny. Kliniczne doświadczenia dają naj-

lepsze wyniki, jeżeli stosuje się obydwa te środki jednocześnie lub naprzemian.

Budowa streptomicyny jest już znana (XIV):



XIV Streptomicyna

USTYNA.

Ostatnio J. Kurung[11]) znalazł, że pleśń **Aspergillus ustus produkuje** substancję, która hamuje in vitro rozmnażanie się prątków gruźliczych. Dalsze doświadczenia wykazały, że substancję można wyekstrahować eterem z pożywki. Okazało się, że jest ona mieszaniną trzech substancji[12]).

Substancja rozpuszczalna w węglanie sodu — najbardziej aktywna — została nazwana ustyną. Oczyszczenie krystalizacją frakcjonowaną z eteru, kwasu octowego i innych rozpuszczalników daje produkt krystaliczny o temp. topnienia 184 — 186° i prawdopodobnym wzorze $C_{19}H_{15}O_5Cl_3$. Trudno na razie przewidzieć, jakie znaczenie będzie miała ta substancja in vivo.

Halogenowe pochodne eteru dwufenylowego.

Grupa chemików irlandzkich z Nolanem na czele w szeregu prac ogłoszonych w okresie 1935 — 1943 r. [13]) opisała nową substancję — diploicynę — wyodrębnioną z mchów **Buelia Canescens.** Według tych badaczy diploicyna ma budowę eteru dwufenylowego i zarazem fenylowego estru kwasu salicylowego (XV):

Wkrótce potem amerykańscy chemicy Burger, Prindley, Wilson i Bernheim znaleźli [14]), że chlorowany eter o budowie (XVI) posiada tuberkulostatyczne własności in vitro: (str. 148). Spostrzeżenia te poddały innemu chemikowi irlandzkiemu, V. C. Barry[15]) myśl wypróbowania diploicyny jako środka przeciwgruźliczego. Ponieważ substancja ta nie rozpuszcza się w wodzie, przeto Barry przyrządził szereg rozpuszczalnych pochodnych, przede wszystkim przez hydrolizę estrowej grupy i uwolnienie grupy karboksylowej i jednej z grup fenolowych. Otrzymał tą drogą substancję (XVII), czynną in vitro przeciw prątkom gruźliczym: (str. 148).

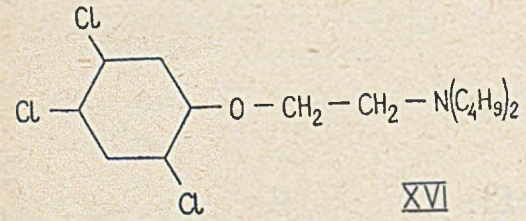
Substancja ta łatwo traci grupę karboksylową w obecności alkalii, dając połączenie (XVIII) również czynne, lecz trudno rozpuszczalne: (str. 148).

Metylowanie grupy hydroksylowej w p-pozycji do —COOH połączenia (XVII) daje połączenie (XIX), w którym grupa karboksylowa jest bardziej trwała, jednak czynność antytuberkuliczna jest znacznie zmniejszona.

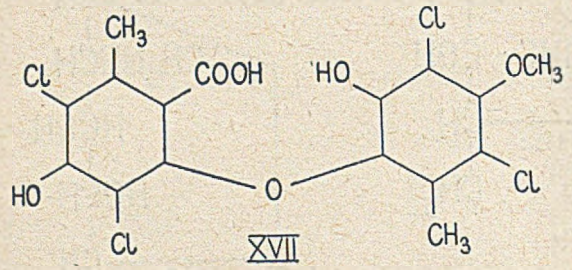
W dalszym rozwoju swych prac Barry wysunął hipotezę, że tyroksyna (XX), jedyny halogenowany eter dwufenylowy, spotykany w ograniźmie zwierzęcym, winna posiadać własności przeciwgruźlicze, zbliżone do diploicyny dzięki podobnej budowie chemicznej:

Niemal jednocześnie argentyńscy badacze R. Izzo i V. Cicardo ogłosili swe spostrzeżenia[16]), że zastrzyki tyroksyny przedłużają życie świnek morskich, chorych na gruźlicę. Świnki morskie, pozbawione gruczołu tarczykowego, są bardziej podatne na zakażenie gruźlicą, a zastrzykiwanie im tyroksyny z powrotem je uodparnia.

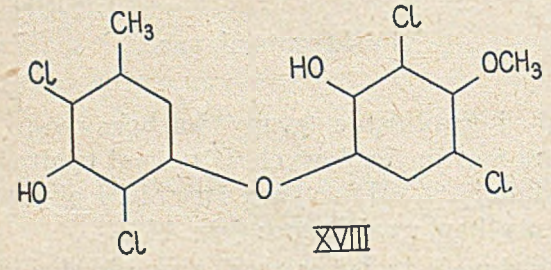
Aczkolwiek przedwczesne byłyby dalej idące wnioski z tych spostrzeżeń, należy żywić nadzieję, że mogą one otworzyć nowe drogi w chemoterapii gruźlicy.



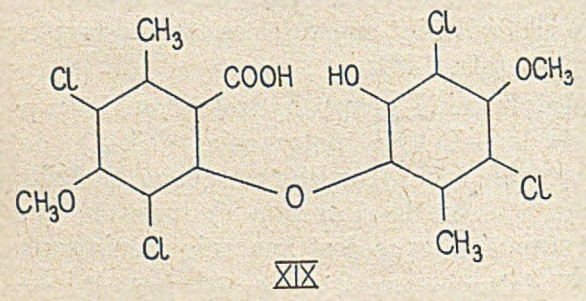
XVI



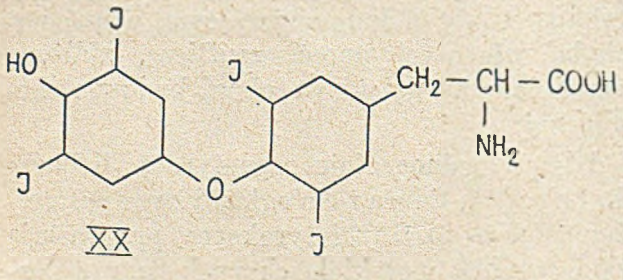
XVII



XVIII



XIX



XX

Bakterie gruźlicy a witaminy.

Próbą nowego podejścia do tematu jest praca angielskiego chemika Birda[17]), który określił zawartość witamin w bakteriach gruźlicy, hodowanych na pożywce bezwitaminowej. Spostrzeżenia te mogą otworzyć nowe drogi w znalezieniu substancji przeciwgruźliczych, gdyż, jak wiadomo, istnieje podobieństwo między budową substancji pobudzających i hamujących wzrost drobnoustrojów.

Poprzednio Ekstrand i Sjogren) znaleźli, że prątki gruźlicy produkują kwas p-aminobenzoesowy. Obecnie Bird znalazł w prątkach znaczną ilość kwasu nikotynowego i mniejsze ilości innych witamin B: ryboflawinę, biotynę, kwas pantotenowy, witaminę B^1 kwas p-aminobenzoesowy.

LITERATURA.

1) Adams i współprac. — J. Pharm. and Exp. Therapy *45*, 121 (1932).
2) R. J. Anderson. J. biol. Chem. *74*, 325 (1927) i szereg prac ogłoszonych do chwili obecnej; Chem. Reviews *29*, 225 (1941).
3) R. Robinson — J. Chem. Soc. 505 (1940).
4) N. Polgar i R. Robinson — J. Chem. Soc. 389 (1945).
5) według: R. Robinson — Nature *158*, 815 (1945).
6) GIOS XXV—54, str. 14. 6a) Feldman, Hinshaw i Mann — Am. Rev. Tuberc. 50, 418 (1944). W. H. Tytler — Tubercle *26*, 23 (1945).
7) V. C. Barry — Nature *158*, 863 (1946).
8) B. Zetterberg — Nature *159*, 235 (1947).
9) H. Willstaedt — Svensk Kem. Tidskrift 54, 233 (1942) *56*, 267 (1944). W. Willstaedt i Borggard, ibid. *57*, 254 (1945)
10) A. Schatz, E. Bugie, S. A. Waksman — Proc. Soc. Exp. Biol. Med. *56*, 66 (1944); N. G. Brink, F. A. Kuel, K. Folkers — Science *102*, 506 (1945); H. E. Carter, R. K. Clark, S. R. Dickman, Y. H. Loo, J. S. Meek, P. S. Skell, W. A. Strong — Science *103*, 53 (1946).
11) J. Kurung — Science *102*, 11 (1945).
12) G. H. Hogeboom, L. C. Craig — J. biol. Chem. *162*, 363 (1946); W. Doering, *68*, 725 (1946).
13) Nolan — Sci. Proc. Roy. Dub. Soc. *21*, 67 (1935); Spillane, Keane, Nolan, ibid. *21*, 333 (1936); Davidson, Keane, Nolan, ibid, *23*, 151 (1943).
14) A. Burger, C. O. Brindley, E. L. Wilton, F. Bernheim — J. Amer. Chem. Soc. *67*, 1416 (1945).
15) V. C. Barry — Nature *158*, 131, 797, 863, (1946).
16) R. E. Izzo, V. E. Cicardo — Nature, *158*, 590 (1946).
17) O.D. Bird — Nature, *159*, 33 (1947).
18. T. Ekstrand, B. Sjörgen — Nature, *156*, 476 (1945).

Summary.

The fillowing are groups of substances discussed by the author: aliphatic branched — chain acids, sulphons, substances disturbing the metabolism of tuberculosis bacteria and antibiotics. Also the relation between tuberculosis bacteria and vitamins is discussed.

Produkcja penicyliny. Podstawy procesu fermentacji

Dr T. Korzybski.

(nadesłane 12.VII.47)

Szczepy.

Jednym z najważniejszych warunków powodzenia w procesie fermentacji przy produkcji penicyliny jest operowanie odpowiednim szczepem penicilium (1, 15, 16, 17). W czasie wojny w Kalifornii, nie licząc innych badań, izolowano 63.000 różnych szczepów penicilium. Wybrano tylko kilka. Wśród szczepów, które odgrywały wielką rolę w produkcji penicyliny, znajdują się z jednej strony szczepy, które wzrastają na powierzchni pożywki, inne natomiast w całej jej masie, przy jednoczesnym stałym mechanicznym mieszaniu i przewietrzaniu. Pierwszy sposób, poza innymi ujemnymi stronami powodował przy ekstrakcji trudne do opanowania emulsje, stąd też został zarzucony. Hodowle powierzchniowe dawały delta 2 pentenylopenicylinę (= F), benzylopenicylinę (= G) i para - hydroksobenzylopenicylinę (= X). W hodowlach, wzrastających w całej masie pożywki, tworzy się przeważnie benzylopenicylina (= G) i heptylopenicylina (= K) (12,20).

Poszczególne rodzaje penicylin wykazują niejednakowe działanie na różne drobnoustroje. Różne penicyliny mają inną aktywność wobec tego samego drobnoustroju. Aktywność ich mierzona przy pomocy wzorcowego szczepu gronkowca złocistego, stale używanego do ilościowych oznaczeń penicyliny, wynosi dla K — 2300, dla G — 1667, dla F — 1500, i dla X —830 jednostek na miligram. Najwyższy stopień aktywności wykazuje penicylina K. Mimo to jest ona wybitnie niepożądana z powodu szybko następującego rozkładu w organizmie. (4). W załączonej tablicy podano najważniejsze szczepy, które służyły, lub służą obecnie do produkcji penicyliny.

Mutant penicilium chrysogenum X 1612 uzyskano przez naświetlanie promieniami Rentgena szczepu 1951 B - 25, który został izolowany, jako pojedyńcza spora ze szczepu 1951 z kolei izolowanego z melona. Przez naświetlanie szczepu X 1612 promieniami pozafiołkowymi o długości fali 2650 A*) (lampa rtęciowa 1000 Watt) po 25 — 35 minutach pozostały przy życiu tylko pojedyncze osobniki, dały one początek szczepowi Q 176, dziś używanemu.

Do połowy 1945 r. w produkcji penicyliny stosowano powszechnie powierzchniowy sposób hodowli; produkt handlowy składał się wtedy z penicyliny F, G i X; niepożądanej po-

*) Maksimum absorbcji kwasów nukleinowych dla promieni pozafiołkowych wynosi 2600 A.

Instytut macierzysty	Znak	Penicilium	Hodowla	Wydajność j/ml	w czasie	Kiedy używano	Pochodzenie szczepu.	Piśmiennictwo
NRRL	1249 B - 21	N	P	2-6 bez WNK 190 z WNK	5 dni	do VII/45		(10,18)
NRRL	832	N	M	50	7 dni	do V/45	ze źródeł naturalnych	
NRRL	1951	Ch					z melona	(8,18)
NRRL	1951 B - 25	Ch	M	245	64 godz.	do VIII/45	spora z 1951 B_1	(8)
Carnegie	X 1612	Ch	M	557	72 godz.	do III/46	mutant rentgen.	(18)
Wisconsin University	Q 176	Ch	M	761 - 1300	72 godz.	od VII/45 obecnie	mutant pozafiołk.	(7,18)

Uwagi: NRRL = Northern Regional Research Laboratory.
N = Penicilium notatum
Ch = „ chrysogenum
P = Hodowla powierzchniowa
M = „ w całej masie pożywki
WNK = Wyciąg namokowy kukurydzy

nicyliny K nie stwierdzono. Od połowy 1945 r. zaczęto stosować hodowle w całej masie płynu, od tego czasu w hodowli tworzą się przede wszystkim penicyliny G i K, częściowo X. Ta ostatnia zostaje najczęściej eliminowana przy procesie ekstrakcji z powodu jej nierozpuszczalności w chloroformie. Od czasu zarzucenia hodowli powierzchniowych i przejścia na szczepy o dużej wydajności penicyliny (1951, X 1612 i Q 176), zawartość niepożądanej penicyliny K wzrosła, przekraczając niekiedy zawartość penicyliny G. (6). Szczepy te mają jeszcze inną ujemną stronę: szczep X 1612 może wykazywać pewną utratę aktywności; w czasie od stycznia do września 1945 r. wydajność zmniejszyła się z 421 na 290 j/ml. Przechowywany jednak w ziemi z piaskiem, w próżni i niskich temperaturach szczep ten nie tracił na aktywności. Szczep Q 176, dający maksymalne wydajności penicyliny, wykazuje zmienność, która zdaje się wskazywać, że będzie to szczep nietrwały (7). Pewne szczepy produkują specjalnie dużą ilość penicyliny X: powierzchniowe hodowle szczepu NRRL 1249 B-4 dawały 60 — 70 j/ml w 6 — 7 dniu hodowli, w tym 40 — 45% penicyliny X (4,22), a szczep 1984 N — 22 w hodowlach w całej masie pożywki daje 250 j/ml, w tym 60 — 70% X (19 b).

Wyciąg namokowy kukurudzy (= WNK).

Drugim ważnym zagadnieniem w procesie fermentacji penicilium jest wyciąg namokowy kukurudzy (skrót: WNK), ang.: corn steep liquor . Zastosowanie wyciągu tego w pożywce (1945 r.) zwiększyło przeszło dziesięciokrotnie ilość powstającej penicyliny, podczas fermentacji szczepu 1249 B - 21 (3). WNK stosuje się dziś we wszystkich fabrykach penicyliny. Dodaje się go do pożywki w ilości od 2 do 6, najczęściej 4 g suchej masy na 100 ml pożywki.

I l o ś ć użytego WNK jest bardzo ważna w hodowlach w całej masie płynu, w powierzchniowych natomiast nie jest to tak ważny moment. Gdy wykonać serję hodowli penicilium w masie pożywki z wzrastającymi ilościami WNK, to okaże się, że ilość penicyliny w miarę zwiększania ilości wyciągu z początku powoli wzrasta, przy pewnej koncentracji wyciągu osiąga maximum, poczym, przy jeszcze większych koncentracjach, nagle opada. Tylko więc przy pewnej ściśle określonej koncentracji WNK powstaje maksymalna ilość penicyliny. Ale wartość tej koncentracji odnosi się tylko do danej porcji WNK. Stąd też dla każdej nowej porcji WNK, nawet wtedy, gdy pochodzi ona od tego samego producenta i jest wytwarzana stale w ten sam sposób, należy eksperymentalnie oznaczyć tę optymalną koncentrację przy użyciu danego szczepu w danych warunkach; obowiązuje to tym bardziej, gdy produkt pochodzi od innego producenta.

P r z y g o t o w a n i e WNK. Kukurudza w przemyśle skrobiarsko - spożywczym przechodzi proces namakania w obecności kwasu siarkawego. Kukurudza w porcjach około tysiąc tonowych w odpowiednich naczyniach zostaje zalana wodą wodociągową aż do pokrycia. Dodaje się siarkę w ilości 0,3% wagi kukurudzy. Mieszanie następuje przez przepompowywanie płynu z jednego naczynia do drugiego. Po pewnym czasie kwasota płynu ustala się na wysokości pH = 3. Następnie zalaną kukurudzę pozostawia się w spokoju przez 36 — 40 godzin, poczym odlewa się wodę. Zawiera ona w tym stadium około 3 — 4 — 5% rozpuszczonych ciał stałych. Przed 1945 r. płyn ten usuwano, od tego jednak czasu skrobiarnie przerabiają go dalej, przede wszystkim na użytek fabryk penicyliny. Wyciąg w ten sposób uzyskany poddaje się zagęszczeniu w próżni w temperaturze nie przekraczającej +54°C do uzyskania syropowatej konsystencji i zawartości 30 do 55, średnio 50% ciał stałych.

W ł a s n o ś c i. Zarówno własności WNK, pobudzające powstawanie penicyliny podczas fermentacji, jak i jego skład różni się znacznie w zależności od producenta; w różnym czasie wyprodukowane porcje tego produktu pochodzące od tego samego producenta różniły się również wybitnie (3). Na własności pobudzające tworzenie się penicyliny wpływa nie tylko pochodzenie kukurudzy, ale i sposób uzyskania wyciągu. Ma tu również znaczenie, czy wyciąg, podczas przygotowywania go, fermentuje, czy też nie. Gdy występuje fermentacja, to dzieje się to najczęściej na skutek zakażenia drobnoustrojami produkującymi kwas mlekowy i mykodermami, chociaż i drożdże mogą odgrywać pewną rolę, ponieważ z reguły stwierdza się je w wyciągu. Wpływ fermentacji wyciągu

tymi drobnoustrojami na powstawanie penicyliny nie jest dostatecznie znany (3). Niektórzy z producentów uważają fermentację typu drożdżowego za niepożądaną.

Skład koncentratu. WNK przedstawia się w postaci gęstego płynu, o charakterystycznym zapachu, barwy ciemno brunatnej, z częściowo wykrystalizowanymi składnikami, osiadającymi na dnie naczynia. Gęstość wynosi około 1,26, oddziaływanie około pH—4. Własności buforowe koncentratu są duże; dla przesunięcia pH z 4 na 8,5 trzeba użyć 150 ml n NaOH na każde 100 g koncentratu. (18). WNK zawiera 12 — do 28% kwasu mlekowego, 1,8 do 14% cukrów redukujących (jako glukoza). Wyciągi firmy Stanley Mfg Co Decatur (Illinois) są fermentowane, zawierają 8,5 do 14% cukrów redukujących (jako glukoza) i 13 — 14% kwasu mlekowego. Wyciągi firmy Corn Product Refining Comp. w Argo pod Chicago (Ilinois) są fermentowane, zawierają 1,0 do 1,5% cukru i 23% kwasu mlekowego, wszystko w przeliczeniu na suchą masę (18). Wyciąg kukurudziany zawiera 7,4 do 7,8% azotu całkowitego (Kjeldahl), w tym azotu aminowego 2,6 do 3,3%, azotu pozaamonowego 3%. Azot amonowy około 2%*). Wśród związków azotowych stwierdzono duże ilości aminokwasów, m. in. glikokol, alaninę, tyrozynę, metioninę, tryptofan, walinę, prolinę, histydynę, feniloalaninę i beta alaninę. Poza tymi aminokwasami ma się również znajdować pewna ilość zeiny.

Modyfikacje WNK. Najkorzystniejsze właściwości wykazywał produkt uzyskany laboratoryjnie z wykiełkowanej kukurudzy przez wyciąganie wodą w pH = 6 (gorsze wyniki, gdy pH = 3, lub 9), w obecności 0,24% Na_2SO_3, przy czym najbardziej czynne składniki przechodziły do wyciągu w czasie pierwszej doby. Serja fermentowanych wyciągów kukurudzy przygotowanych przez Corn Prod. Ref. Comp. w różnych temperaturach, od 38° do 54°C, wykazała zawartość kwasu mlekowego w granicach od 23,5 do 28% suchej masy. Nie zostało stwierdzone jednak, aby temperatura namakania kukurudzy, lub zawartość kwasu mlekowego miały jakikolwiek wpływ na własności pobudzające tworzenie się penicyliny.

*) Niezgodność liczb tłumaczy się pochodzeniem danych z różnych laboratoriów i różnych WNK.

Niektóre próbki wyciągu kukurudzianego celowo zakażano drożdżami (sacharomyces cerevisiae), inkubowano w 30°C przez 24 godziny, stale przewietrzając, niekiedy dodawano 1% glukozy. Uzyskiwano przy tym bujny wzrost drożdży. Tak sfermentowany wyciąg kukurudzy dawał zwiększenie wydajności penicyliny niekiedy o 20%; korzystnego wyniku nie było, gdy wyciąg podczas fermentowania drożdżami nie był przewietrzany. (3). Inni autorzy sądzą, że fermentowane wyciągi dają gorsze wyniki (7).

Przy omawianiu wpływu wyciągu kukurudzianego należy rozróżnić działanie pobudzające na wzrost pleśni (mycelium) od działania pobudzającego na produkcję penicyliny. Pożywka, składająca się z 2% laktozy, 2% dekstryny, 0,82% mleczanu amonu i soli nieorganicznych*) dawała doskonały, niekiedy nawet lepszy wzrost pleśni, niż pożywka zawierająca wyciąg kukurudziany, penicyliny jednak w płynie nie było (szczepy 832 i X 1612). (3). Dopiero dodatek WNK powodował powstawanie penicyliny.

Preparaty z WNK. Aktywny czynnik (wzrost pleśni, tworzenie się penicyliny) jest ciałem stosunkowo drobnocząsteczkowym, dializującym. Nie przechodzi do n - butanolu, lub eteru etylowego w pH = 5, nawet po długotrwałej ekstrakcji. Dodatek dużych ilości alkoholu etylowego, lub acetonu strąca aktywny czynnik z WNK (18). Zalkalizowanie WNK przy pomocy NaOH do pH=9 powoduje wypadnięcie obfitego strątu (fityna, fosforany zasadowe); przesącz zakwaszony do pH = 4,3 jest w równym stopniu czynny, jak produkt wyjściowy, jednak nie lepszy. Różne hydrolizowane (kwasami nieorganicznymi) preparaty białkowe z wyciągu kukurudzianego były znacznie gorsze, niż oryginalny wyciąg.

Środki zastępcze. Próbowano znaleźć produkty, któreby mogły na skalę przemysłową (szczepy NRRL 832, NRRL 1951 B - 25 i X 1612) zastąpić WNK. Wśród 20 naturalnych produktów przebadanych (kubańska melassa, „bactopepton", wyciągi wątrobowe, wyciąg drożdży „Difco", proszek z soku traw, wyciąg namokowy ryżu, wyciąg

*) fosforan jednopotasowy 0,05 %
azotan sodowy 0,30 %
siarczan cynku 0,004%
siarczan magnezu kryst. 0,025%

z mąki nasienia bawełny, mielona wątroba, wyciąg namokowy z wątroby i in.) nie znaleziono zadawalającego. Jako dodatek w ilości 1% do podstawowego podłoża złożonego z laktozy, WNK i soli, produkty te wpływały na polepszenie wyników. Wyciąg drożdżowy i „bactopepton" dawały dobry wzrost bez produkcji penicyliny. (18). Zachęcające wyniki dawał 1%-y dodatek bulw ziemniaczanych, a zwłaszcza mączki z okrawków mięsnych. Miano również uzyskać zachęcające wyniki przy użyciu frakcji alkoholu izobutylowego wyciągów pszenicy. (3).

Bardzo dobre wyniki, jako namiastka WNK dał wyciąg z nasienia bawełny. O ile jednak nie można było stwierdzić działania pobudzającego na tworzenie się penicyliny na szczepie X 1612, to stwierdzono takie działanie w stosunku do szczepu Q 176. Użycie WNK zwiększyło maksymalny poziom penicyliny z 650 na 1300 j/ml, przy czym maksimum wystąpiło o jeden dzień wcześniej, mianowicie dnia 4-go, a nie 5-go. Gdy dodać jednocześnie 0,05% kwasu fenylooctowego (p. niżej), to i w tym wypadku stwierdzić można dla szczepu Q 176 wyższość wyciągu z nasienia bawełny nad wyciągiem z kukurudzy (WNK).: 1160 w stosunku do 1000 j/ml. Tutaj również maksimum wystąpiło wcześniej, bo 5-go a nie 6-go dnia, jak przy użyciu wyciągu kukurudzianego.

W hodowlach powierzchniowych, dziś nie stosowanych, (szczep 1249 B - 21) uzyskano zachęcające wyniki z wyciągami wodnymi, gorącą wodą, zielonego lub suchego grochu (5). Ciała wyciągowe musiały być dawane w określonej koncentracji.

Stwierdzono bowiem, że tylko przy pewnej optymalnej koncentracji ilość penicyliny powstającej była największa. Poniżej i powyżej tej koncentracji otrzymano gorsze wyniki. To optymalne stężenie wynosiło 0,14% w przeliczeniu na azot. Przy takiej koncentracji ilość cukrów redukujących wynosiła 1,5%, jako glukoza. Ciała aktywne dają się strącić alkoholem. Przy próbach określenia związków tutaj działających, przekonano się, że stosunkowo dobre wyniki daje cały szereg organicznych związków azotowych . Nie mają one jednak jakiejś wspólnej charakterystycznej budowy, czy grupy funkcjonalnej. Wśród nich stwierdzono: dl - norleucynę, l - leucynę, l - tyrozynę, l - cysteinę,* trójetylaminę, kwas moczowy, uracyl i żelatynę. Inna znów grupa związków dawała dobry wzrost pleśni, nie pobudzając jednak tworzenia się penicyliny: glikokol, dl - alanina, dl - walina, d - izoleucyna, dl - fenyloalanina, dl- hydroksyfenyloalanina, dl - metionina, dl - lizyna, mocznik, n - propylamina i cholina. Inna wreszcie grupa dała niskie wartości penicyliny: dl - tyrozyna, dl - seryna, l - cystyna, dl - kwas asparaginowy, l - kwas glutaminowy, l - arginina, l - histydyna, dl - tryptofan, l - prolina, asparagina, chlorowodorek trójmetylaminy i dwuetylaminy, hypoksantyna i rodanek potasu. Zaznaczyć jednak należy, że ostatnio wymienione badania (5) (publikowane w 1947 r.) odnoszą się do hodowli powierzchniowych, dziś w praktyce niestosowanych.

Ciała te pobudzały powstanie przede wszystkim penicyliny X. W badaniach tych najlepsze wydajności penicyliny nie przekraczały 250 j/ml po 8 dniach, co oczywiście wobec dziś uzyskiwanych koncentracji przekraczających 1000 jednostek na ml, jest liczbą bardzo małą.

Inni autorzy (18) uzyskali z tym samym szczepem (1249 B - 21) niewielkiego stopnia poprawę wydajności przez dodanie do pożywki następujących produktów: mąka sojowa, rybna, kukurudziana, lepsze wyniki otrzymano z tryptycznym hydrolizatem kazeiny. Wyciągi z jęczmienia i soji były bez efektu.

Przy wszelkich badaniach, zmierzających do znalezienia skutecznego środka zastępczego dla WNK, należy zwrócić uwagę, że wyniki badań w wybitnym stopniu zależą od wielu warunków, w których odbywa się hodowla, między innymi także od wielkości naczynia, szybkości mieszania i stopnia przewietrzania płynu; od tych czynników zależy również ilość wyciągu kukurudzianego, której należy użyć, aby uzyskać maksymalny zbiór penicyliny. (21).

Gdy zastąpiono WNK popiołem uzyskanym z tego wyciągu, otrzymano pewną poprawę; gdy dodano poza tym jeszcze fenilacetamid, wyniki były takie same, lub nawet lepsze, niż przy użyciu oryginalnego wyciągu kukurudzianego.

*) 0,14% azotu cysteinowego odpowiada 1,2% cysteiny. Cysteina w koncentracji 0,5% inaktywuje penicylinę (33), ale bulion, lub surowica cofają to zahamowanie (77).

Różne czynniki wzrostowe, jak kwas paraaminobenzoesowy (PABA), kwas nikotynowy, kwas pimelinowy, tiamina, inozytol, pirydoksyna, pantoten, biotyna, były bez efektu, jako namiastki WNK. Natomiast oligodynamiczne ilości metali wpływają pobudzająco: cynk dawał pewne rezultaty, większe jednak jego ilości, 0,1 — 0,5%, (jako siarczan cynku) inaktywują penicylinę w ciągu 12 — 24 godzin (18). Żelazo w koncentracji 0,02% w hodowli powoduje zmniejszenie wydajności penicyliny przez inaktywację.

Prekursory i stosunek penicylin G : K.

Przytoczone powyżej badania nad wpływem WNK i zastępczymi środkami łączą się ściśle z badaniami nad „kierowanym" tworzeniem się penicyliny w hodowli pod wpływem WNK dodanego osobno, lub razem z tak zwanymi prekursorami. Jak wyżej wspomniano, od czasu zarzucenia hodowli powierzchniowych i wprowadzenia hodowli szczepu 1951 (w całej masie płynu), zauważono powstawanie dotąd nieznanego, nowego rodzaju penicyliny, niekorzystnej heptylopenicyliny (= K). Dawniej używane szczepy 1249 B - 21 i 832 nie tworzyły jej wogóle. Przy użyciu sztucznie otrzymanych mutantów: rentgenowskiego X 1612, a zwłaszcza pochodzącego od niego mutanta pozafiołkowego Q 176, obok zwiększenia ogólnej wydajności powyżej 1000 j/ml, uzyskano wybitnie niekorzystny stosunek ilościowy penicyliny G do K, przesunięty na stronę penicyliny K. Szczep Q 176 na „syntetycznej" pożywce może prowadzić do powstania 12% G i 88% K. Dodatek wyciągu namokowego przesuwa ten stosunek na korzyść benzylopenicyliny (= G): 30% G i 70% K, niekiedy nawet do 50% G, przyczym maximum zawartości penicyliny występuje po 49 godzinach hodowli. Stosunek G : K można poprawić również dodając do pożywki, obok WNK, czy to z początku fermentacji, czy też w czasie jej trwania, pewne związki organiczne; aby działanie ich było najkorzystniejsze, winny one być dodane w optymalnej koncentracji, która wynosi 0,01 do 0,04%. Związki te są zużywane przez pleśń przy budowie molekuły penicyliny, na co wskazuje strukturalne podobieństwo. Związkami, które zwiększają ilość benzylopenicyliny (= G) do 90%, są: kwas fenylooctowy, jego amid, fenyloetylamina, fenyloalanina, kwas fenylomlekowy, fenylobutylamina, kwas fenylooctowy i monoetanolamina. Jest prawdopodobnym, że monoacetyna dodana do pożywki może spowodować powstanie penicyliny K (19a). Poza penicyliną G i K daje się w podobny sposób zwiększyć ilość penicyliny X. Przy pomocy dodatku kwasu parahydroksyfenylooctowego powoduje się powstanie parahydroksybenzylopenicyliny (= X). Przy pomocy różnych prekursorów, pochodnych kwasu fenylooctowego, firma Eli Lilly Comp. Indianapolis, Ind. uzyskała 14 różnych nowych, niespotykanych w przyrodzie penicylin. Między innymi uzyskano penicyliny jodowane, dwuazowane, lub zawierające dodatkowo grupę aminową w pierścieniu benzenowym. Są one aktywne (19a). Czas hodowli ma również wybitny wpływ: gdy hodowano Q 176 na podstawowej pożywce z dodatkiem WNK i kwasu fenylooctowego, utrzymywanego na stałym poziomie 0,01%, to stosunek G : K wynosił po 24 godzinach 35 : 65, po 60 godzinach 67 : 33 i po 72 godz. 77 : 23, przy całkowitej wydajności 500 — — 800 j/ml. Z biegiem więc czasu, podczas fermentacji ilość pożądanej penicyliny G wzrasta na niekorzyść niepożądanej penicyliny K.

Stosunkowa trwałość różnych penicylin jest różna: w temperaturze 34°C i pH = 2,0, czas potrzebny do spadku aktywności do połowy wynosi dla penicyliny G — 18,5 min., dla F i X — 11 minut, dla K — 7 minut. Natomiast w temperaturze 24°C i pH = 6 analogiczny okres czasu wynosi dla czystej penicyliny G — 336 godzin, czyli 14 dni, a w pH =7 wynosi 9 dni (2). Widać z powyższego, że na wzajemny stosunek ilości penicyliny G do K w miarę procesu fermentacji mogą wpływać także różnice ich stosunkowych trwałości.

Należy pozatym zauważyć, że cyfry podające procentowy skład tych penicylin pochodzą z pomiarów operujących jednostkami biologicznymi, a jednostka czystej heptylopenicyliny (= K) waży 0,43 tysięcznych części miligrama, natomiast jednostka penicyliny G waży 0,60 tysięcznych części miligrama. Stąd niewielkie stosunkowo wagowe ilości heptylopenicyliny (= K) wybitniej zaznaczają się

w cyfrach wyrażonych w jednostkach biologicznych.

Widzimy więc, że działanie wyciągu namokowego kukurudzianego i prekursorów może być trojakie: na zwiększenie się ogólnej ilości penicyliny, na stosunek wzajemny penicylin i wreszcie na wzrost pleśni. Należy wystrzegać się przenoszenia wyników uzyskanych w hodowlach powierzchniowych na hodowle w całej masie pożywki. W pierwszych tworzą się bowiem inne rodzaje penicylin, niż w ostatnich.

Ta część molekuły penicyliny, która stanowi układ dwóch skondensowanych heterocyklicznych pierścieni, a zwłaszcza wiązanie beta laktamowe jest odpowiedzialne za istnienie, lub brak biologicznej aktywności molekuły wogóle. Łańcuch zaś boczny, zarówno ten, który stoi po stronie amidowej cząsteczki (benzylo-, heptylo-, pentenylo- itd.), jak i dające się wymienić w syntetycznie otrzymanych penicylinach (13) grupy metylowe, stojące na węglu 5 pierścienia tiazolidynowego, mają znaczenie dla powstania mniejszej lub większej specyficzności działania w stosunku do pewnych rodzajów drobnoustrojów. Korzystne więc wyniki w fermentacji mogą polegać albo na pobudzaniu wzrostu pleśni, wydzielającej penicylinę do otoczenia, albo na powstawaniu samych penicylin przez tworzenie się najistotniejszego wiązania beta-laktamowego i układu tiazolidynowego, lub też przez doczepianie do tego układu korzystnych łańcuchów bocznych.

Penicylina a penicilium.

O roli penicyliny (14) w przemianie materii i wogóle w życiu pleśni nie wiemy nic pewnego, podobnie, jak o roli alkaloidów w życiu roślin, w których się znajdują. Penicylina może być wydaliną, niepotrzebnym, końcowym produktem przemiany materii pleśniaka, może być wyrazem procesów odtruwania. Za tym ostatnim przypuszczeniem, między innymi, przemawia, jak sądzę, porównanie ilości powstających cząsteczek penicyliny z ilością cząsteczek optymalnej koncentracji prekursora. Są one jednakowe: dla kwasu fenylooctowego wynosi ona od $0{,}7.10^{-3}$ do $2{,}8.10^{-3}$ moli na litr (0,01 — 0,04%) dla benzylopenicyliny od $0{,}9.10^{-3}$ do $1{,}8.10^{-3}$ moli na litr (500 — 1000 j. na ml). Za takim mechanizmem przemawia również fakt hamującego wpływu ponadoptymalnych koncentracji wyciągu kukurudzianego. Wiele światła na tę sprawę rzuciłoby zastosowanie izotopów azotu, węgla czy siarki do markowania prekursorów i obserwacja czy i, jeżeli tak, to które atomy zostaną włączone w cząsteczkę penicyliny i w jaką jej część. (14). O ile budowa chemiczna prekursorów wskazuje wyraźnie na udział ich w tworzeniu się łańcucha bocznego molekuły penicyliny, to nie znamy narazie wyraźnego genetycznego związku między budową ciał pobudzających powstawanie penicyliny i budową trzonu jej molekuły, zwłaszcza pierścienia tiazolidynowego, a tym mniej warunków, w których powstaje najistotniejsze beta laktamowe wiązanie.

Fermentacja.

Tak jak w wypadku wpływu WNK, tak i w zjawiskach zachodzących podczas fermentacji stwierdza się różnice (może ilościowe?) między hodowlami powierzchniowymi i hodowlami w całej masie pożywki. To samo odnosi się do szczepów. Hodowle powierzchniowe odznaczały się procesami wolniejszymi, trwającymi około tygodnia. Proces fermentacji dawniej stosowanych hodowli w całej masie płynu trwał również długo. Dziś stosowane hodowle w całej masie pożywki, przy jednoczesnym energicznym mieszaniu jej i intensywnym przewietrzaniu odznaczają się krótkim przebiegiem, trwającym około 3 — 4 dni.

Okresy.

Zjawiska zachodzące w pożywce podczas fermentacji w całej masie pożywki, przy użyciu szczepów 832, 1951, X 1612 i Q 176 można podzielić na trzy, mniej więcej równe okresy (7,10). W pierwszym okresie głównym zjawiskiem jest tworzenie się mycelium. Zostają przy tym zużyte łatwo dostępne źródła azotu i węgla: organiczne związki azotowe (azot pozaamonowy) i kwas mlekowy z WNK. Do pożywki natomiast zostaje wydzielany amoniak. W wyniku zużycia kwasu mlekowego i wydzielenia amoniaku pH pożywki podnosi się z początkowej wartości około 6 na około 7. W okresie pierwszym penicylina tworzy się tylko w nieznacznym stopniu. Ilość wydzielanego CO_2 jest stosun-

kowo niewielka. Powstałe w pierwszym okresie mycelium zaczyna z początkiem drugiego okresu spalać laktozę, przy czym wydziela się duża ilość CO_2. Masa samego mycelium w tym okresie nie ulega większym zmianom. Ilość azotu amonowego nieco spada, ponieważ azot ten jest obecnie częściowo zużywany i to w większym stopniu, niż wydzielany. Jednocześnie zwiększa się wybitnie ilość penicyliny, osiągając maksimum z końcem tego okresu. Oddziaływanie w tym okresie nie ulega większym zmianom, utrzymując się na poziomie około pH = 7,0 — 7,5. Z początkiem trzeciego okresu ilość mycelium zaczyna zmniejszać się. Jest to wyraz autolizy, jaka następuje skutkiem wyczerpania się zapasów cukru (laktozy). Z rozpadającego się mycelium uwalniają się ciała zasadowe i wolny amoniak, w rezultacie czego pH podnosi się do 7,5 — 8,0. Maksimum penicyliny znajduje się na pograniczu II i III okresu, zwykle bezpośrednio po chwili, gdy ilość mycelium zaczyna spadać. Moment rozpoczęcia się III okresu jest zależny od jakości i ilości cukru dodanego do pożywki (18). Gdy podaje się cukier łatwo ulegający fermentacji, moment ten występuje szybko, ale odbija się to ujemnie na ilości penicyliny. Dlatego też najlepszym jest taki rodziaj cukru, który ulega fermentacji w niezbyt szybkim tempie. Najlepsze rezultaty daje laktoza (3%), gorsze skrobia, znacznie gorsze glukoza, cukroza, inwertowany cukier, sorbitol, dekstryna, lub glicerol. Pod wpływem podania glukozy następuje bardzo szybkie spalanie; cała ilość glukozy zużywa się podczas pierwszych 30 godzin (24° C). Zużycie laktozy jest wolniejsze. Przy użyciu szczepu X 1612 ilość laktozy w pożywce spada do połowy w temperaturze 20°C po upływie 50 godzin, w temperaturze 32°C—po upływie 40 godzin. W obecności glukozy następuje bardzo obfite wydzielanie CO_2 w pierwszych 26 godzinach; podczas spalania glukozy pH zbyt mało podnosi się, aby penicylina mogła tworzyć się w dużych ilościach, a wcześnie występująca autoliza szybko przerywa to tworzenie się penicyliny. W obecności natomiast laktozy wczesne tworzenie się amoniaku i zużycie się kwasu mlekowego powoduje wczesne podniesienie się pH, autoliza jest opóźniona z powodu długiego okresu czasu, w którym spala się laktoza (77).

Skrobia podczas fermentacji początkowo zużywa się powoli, ale tylko do chwili wytworzenia się amylazy, wtedy następuje szybki jej rozkład (10).

Regułą jest, że powstawanie dużej ilości penicyliny idzie w parze z dobrym wzrostem mycelium (5). Reguła ta jednak nie ma zastosowania w sensie odwrotnym: znane są wypadki bujnego wzrostu mycelium bez powstawania penicyliny (p. wyżej).

Przewietrzanie. Bardzo ważnym jest doprowadzanie podczas fermentacji dostatecznej ilości powietrza (21) i równoczesne energiczne mieszanie płynu. Odnośne badania przeprowadzono na szczepie 1951. Ilość wydzielanego CO_2 zależy wybitnie od ilości podawanego powietrza. Przy doprowadzeniu powietrza o objętości równej objętości pożywki na minutę powstaje 0,01 objętości CO_2 na minutę. Jest to optimum. Przy mniejszej podaży powietrza również i ilość CO_2 wydalanego zmniejsza się. Dalsze natomiast zwiększanie ilości powietrza niewiele tylko wpływa na zwiększanie wydalanego CO_2. Przy optymalnej ilości powietrza maksimum penicyliny wynosiło w warunkach doświadczenia około 500 j/ml, przy dwu — lub trzykrotnie zmniejszonym przewietrzaniu ilość penicyliny spadała do 200 — 300 j/ml, jednocześnie pH nie podnosiło się dostatecznie w II i na początku III okresu, zużycie cukru było dwa razy mniejsze. Podawanie dużych ilości powietrza napotyka na trudności z powodu pienienia płynu. Podawanie powietrza w niejednakowym tempie w różnych okresach fermentacji, często konieczne z powodu okresowej niemożności złamania powstałej piany, nie wpływa niekorzystnie na tworzenie się penicyliny.

Dostatecznie energiczne mieszanie jest bardzo ważnym momentem: przy podawaniu optymalnej ilości powietrza, ale bez mieszania, wydajność penicyliny obniża się 10 krotnie. Najlepsze wyniki otrzymano z mieszadłem szerokim, o dużej powierzchni.

Temperatura, przy której przeprowadza się fermentację (szczepy X 1612 i Q 176) ma na wyniki stosunkowo niewielki wpływ. Wydajności penicyliny nie różnią się znacznie w granicach temperatur od +20°C do +29°C, przy czym optimum wynosi

+24°C. Przy 32°C wydajność jest wyraźnie mniejsza. W temperaturach powyżej 26° C autoliza rozpoczyna się wcześniej z powodu szybszego zużywania się dostępnych ciał odżywczych (77).

C i ś n i e n i e. Dla uniknięcia powstania specyficznie rozkładającego penicylinę enzymu — penicylinazy, wytwarzanej przez wiele banalnych drobnoustrojów, fermentacja winna być przeprowadzana w warunkach jałowych. W celu ułatwienia tego zadania utrzymuje się w tanku fermentacyjnym ciśnienie na wysokości niepełnego kilograma na cm² (nadciś.). Zmniejszenie ciśnienia do 0,1 kg, jak również zwiększenie do 1,5 kg nie wpływa ujemnie na wyniki; 3 kg nadciśnienia natomiast powodują zmniejszenie wydajności penicyliny (77).

A n t y s e p t y k i. Opanowanie niepożądanych zakażeń starano się uzyskać drogą chemiczną. Otrzymano zachęcające rezultaty przez dodanie do pożywki 0,2% boraksu. Taka koncentracja hamowała powstawanie zakażeń, nie wpływając szkodliwie na rozwój szczepów 1951 B-25 i 1951 R-38. Przy tym nie tylko nie udało się stwierdzić inaktywacji penicyliny, ale niekiedy boraks pobudzał nawet penicilium do tworzenia penicyliny (9,11). Szczep 1951 B—25 można było uodpornić bez zmniejszenia produkcji penicyliny na koncentracje boraksu, które początkowo były dla niego zabójcze.

Gdy powietrze służące do przewietrzania wzbogacono w CO_2 (2%), powietrze wydechowe zawierało go 2,5—3%. Mimo to nie stwierdzono szkodliwego wpływu na fermentacyjną wydajność penicyliny (77).

Do uzyskania dobrych wyników fermentacji konieczne są więc następujące warunki: dobre przewietrzanie, szybki początkowy wzrost mycelium, obecność wolno fermentującego cukru i wolno zużywających się organicznych związków azotowych, utrzymywanie pH podczas fazy tworzenia się penicyliny na poziomie między 7,0 i 7,8, wreszcie odsunięcie fazy autolizy na okres jak najpóźniejszy.

Przy uwzględnieniu tych warunków wydajność fermentacyjna zależy od szczepów: średnio 400—500 j/ml dla szczepu X 1612, 700—900 j/ml dla Q 176. Ten ostatni szczep zużywa laktozę wolniej, niż X 1612 (7), rośnie wolniej, niż 1951 B—25 i X 1612, dlatego też zużywa azot amonowy wolniej, niż szczepy rodzicielskie. Przy fermentacji szczepem Q 176 w okresie tworzenia się mycelium występuje wyraźniejsze uwalnianie się azotu amonowego; w tym czasie zużywa się łatwo dostępny azot organiczny z WNK, dalszy wzrost odbywa się kosztem laktozy i azotu amonowego (II okres). Wzrost jest więc ograniczony zawartością azotu organicznego i azotu amonowego (7).

P o s i e w. Ponieważ szybki wzrost mycelium w I okresie jest jednym z warunków uzyskania dobrych wyników, sposób posiewu dobiera się tak, aby zadość uczynić temu warunkowi. Posiew wegetacyjny daje szybszy wzrost mycelium, niż posiew sporami, dlatego też posiew wykonuje się formami wegetatywnymi, uzyskiwanymi w mniejszych naczyniach. Porcja posiewu wynosi 5—10% objętości pożywki, lub mniej.

PIŚMIENNICTWO.

1. Barski. Polski Tyg. Lek. Nr 27/28. 1946.
2. Benedict, Schmidt, Coghill. J. Bacter. *51*.291. (1946).
3. Bowden, Peterson. Arch. of Biochem. *9*.387. (1946).
33. Cavallito. J. Biol. Chem. *164*.29. (1946).
4. Coghill, Osterberg. Science. *103*.709. (1946).
5. Cook, Brown. Nature. *159*.376. (1947).
5. Cook, Brown. Proc. Roy. Soc. Edin. B. 1947. (W dr.).
5. Cook,Tullock etc. Biochem. J. *39*.314. (1945).
6. Eagle, Musselman. Science. *103*.618. (1946).
7. Gailey, Stefaniak, Olson, Johnson. J. Bacter. *52*.129. (1946).
77. Gailey, Stefaniak, Jarvis, Johnson. J. Bacter. *52*.119. (1946).
777. Hirsch, O'Neil. cyt.: C. Leonard. Science *104*.501. (1946).
8. Johnson, Stefaniak, Gailey, Olson. Science. *103*.504. (1946).
9. Knight, Fraizer. J. Bacter. *50*.505. (1945).
10. Koffler, Emmerson, Perlman, Burris. J. Bacter. *50*.517. (1945).
11. Koffler, Knight, Fraizer, Burris. J. Bacter. *51*.385. (1946).
12. T. Korzybski. Chemia penicyliny. Pol. Tyg. Lek. Nr 27/28. str. 841. (1946).
13. T. Korzybski. Synteza penicyliny. Pol. Tyg. Lekar. 1947. Nr. 48—49.
14. T. Korzybski. Rola penicyliny w życiu penicilium. Przegląd Lekarski. 1947. Nr 17—18 str. 587.
15. W. Kuryłowicz. Przegląd Lek. Nr 5/6. 1947.
16. W. Kuryłowicz. Penicylina. Książnica Atlas. II wyd. (1946).
17. W. Kuryłowicz, S. Ślopek, T. Korzybski. Pol. Tyg. Lek. Nr 27/28. 1946.

18. Moyer, Coghill. J. Bacter. *51*. 57 i 79 (1946).
19. Penicillin Conference, 26—27 III. 1946. U. S. Public Health Service.
Food and Drug Admin. National Research Council. Washington.
a) Coghill. str. 58.
b) Langlykke. str. 122.
20. Science. *102*.627. (1945). The Chemistry of penicillin.
21. Stefaniak, Gailey, Brown, Johnson. Ind. Eng. Chemistry. *38*.666. (1946).
22. Stice, Pratt. Science. *103*,535. (1946).

S u m m a r y:

The most important problems in the production of penicillin is the choice of a suitable kind of penicillium culture and the preparation of corn steep liquor. The precursors of penicyllin are discussed. The review of the bases of fermentation processes is given.

Parę uwag o penicylinie woskowo-olejowej

Dr. W. Kuryłowicz

Polska nie posiada narazie własnej produkcji penicyliny i musi importować ten lek z zagranicy. Obok samej penicyliny importujemy też jej niektóre postacie farmaceutyczne, między innymi tzw. penicylinę woskowo - olejową. Ta forma leku posiada w naszych warunkach specjalnie ważne znaczenie, rozwiązując szereg trudności zastosowania penicyliny do akcji masowego leczenia, do jakich należy obecnie rozpoczęta akcja zwalczania chorób wenerycznych. Stąd duże zapotrzebowanie na ten lek. Biorąc pod uwagę samą tylko akcję przeciwweneryczną w Polsce, należy się liczyć ze zużyciem 300.000 — 450.000 milionów jednostek penicyliny, co odpowiada 1 — 1,5 miliona 1,0 ml ampułek penicyliny woskowo - olejowej po 300.000 j.

O ile uruchomienie krajowej produkcji penicyliny jest trudnym zadaniem i wymagać będzie dłuższego czasu, o tyle uruchomienie przetwórczości penicyliny jest zagadnieniem znacznie łatwiejszym do zrealizowania. Penicylinę można importować jako pół - surowiec w dużych opakowaniach i poddawać ją przeróbce w kraju. Różnica cen opakowania po 100.000 j. i opakowania dużego (np. po 30 bilionów jednostek) wynosi około 40%. Dalszą oszczędnością, wynikającą z rozpoczęcia takiej produkcji w Polsce, byłby zysk, jaki osiąga się przy przerabianiu soli penicyliny na postać woskowo - olejową.

Podkreślić należy, że niektóre kraje nie posiadające własnej produkcji penicyliny (np. Węgry) posiadają dobrze rozwiniętą przetwórczość, która nietylko pokrywa zapotrzebowanie wewnętrzne, ale pozwala również na eksport zagraniczny (między innymi do Polski).

Zadanie, otwierające się przed polskim przemysłem farmaceutycznym, nie należy do najprostszych. Ostatnie doświadczenia w zakresie produkcji penicyliny woskowo - olejowej postąpiły dość znacznie naprzód. Dla ogólnego zorientowania się w tym temacie podaję krótko charakterystykę tych preparatów.

Różnice między środkami dezynfekcyjnymi a antybiotykami polegającą nietylko na wybiórczym działaniu przeciwbakteryjnym tych ostatnich, ale przede wszystkim na różnym mechaniźmie działania. Działanie antybiotyków jest najczęściej bakteriostatyczne, polegające na zahamowaniu podziału komórki drobnoustrojowej. Aby działanie lecznicze było pełne, konieczne jest utrzymanie odpowiednio wysokiego i stałego poziomu danego antybiotyku we krwi leczonego.

Jeśli idzie o penicylinę, to wymagany poziom leczniczy we krwi chorego zależny jest od rodzaju zakażenia, przeciętnie jednak wynosi około 0,04 j/ml. Dla wykazania takich nieznacznych stężeń penicyliny używa się specjalnych sposobów pomiarowych, różnych od tych, jakimi określa się moc preparatów penicylinowych. Nie można się tu posługiwać metodą cylinderkową, której średni błąd wynoszący ± 5% dla wartości zawartych między 0,25 j/ml a 2,0 j/ml rośnie bardzo szybko poniżej, lub powyżej tych wartości. Do oznaczania stężeń niższych od 0,25 j/ml używa się bardzo wrażliwych szczepów, niekiedy 10 - krotnie wrażliwszych od wzorcowego szczepu gronkowca złocistego (S. aureus H-Oxford, lub S. aureus 209 P. F.D.A.). Podano szereg metod jak Rammelkampa (S. hemolyticus C 203), Kolmera (S. aureus H). Rake-Jonesa (S. hemolyticus C 203), Randalla-

Prince'a-Welcha (B. subtilis N.R.R.L.), Burke'a (S. lutea). Są to metody seryjnych rozcieńczeń, pozwalające na średnie oznaczenie stężenia penicyliny wynoszącego 0,03 j/ml.

Dzięki tym metodom udało się ustalić, że wodne roztwory penicyliny muszą być często wprowadzane, gdyż ulegają szybkiemu wchłanianiu i szybkiemu wydalaniu się z moczem. Bakteriostatyczny poziom penicyliny w surowicy krwi, utrzymuje się w zależności od dawki od 3 do 6 godzin. Aby ten krótkotrwały poziom odpowiednio przedłużyć, przeprowadzono szereg prób, mających na celu zwolnienie wydzielania penicyliny, względnie zwolnienie jej szybkiego wchłaniania się. Zwolnienie wydalania udało się osiągnąć przez równoczesne podawanie preparatów uszkadzających czasowo normalne funkcjonowanie nerki (diodrast—jodowy środek kontrastowy używany dla celów rentgenologicznych, kwas paraaminohipurowy, karbonamid — 4 karboksyfenylometansulfonanilid). Znacznie większą popularność zdobyła metoda polegająca na zwalczaniu wchłaniania penicyliny. Pierwsi sposób taki podali Romanksy i Rittman, którzy wykazali, że po wstrzyknięciu 300.000 j penicyliny w 1 ml oleju z dodatkiem około 4,8% wosku pszczelnego jej bakteriologiczny poziom utrzymuje się w około 70% przypadków w ciągu 24 godzin. Miało to niezmiernie ważne znaczenie praktyczne, pozwalając między innymi na leczenie rzeżączki jednorazowym zastrzykiem penicyliny woskowo - olejowej. Ze względu na znaczenie tej nowej postaci farmaceutycznej penicyliny w zwalczaniu chorób wenerycznych (rzeżączka, kiła) poświęcono jej w ostatnim czasie wiele uwagi.

Pierwsze preparaty woskowo olejowe sporządzone z bezpostaciowej soli wapniowej penicyliny, dzięki swej małej hygroskopijności posiadały względnie długo trwałość.

Wadą tych preparatów był ich wysoki punkt topliwości, który z jednej strony stwarzał niebezpieczeństwo częściowej inaktywacji penicyliny, z drugiej strony wymagał specjalnego opakowania, co znacznie podnosiło koszty produkcyjne. Następnie sporządzono cały szereg modyfikacyj tego preparatu, które posiadały niski punkt topliwości i były płynne w temperaturze pokojowej (poniżej 43,3°C.). Bezpostaciową sól wapniową zastąpiono krystaliczną solą sodową wzgl. potasową penicyliny G. Użycie tych soli zostało jednogłośnie potwierdzone jako korzystny krok naprzód. Pozatym, że preparaty zyskały znacznie większą odporność na temperaturę (krystaliczne sole sodowa i potasowa znoszą w suchym środowisku temperaturę 100° C w ciągu kilku godzin bez strat), dawały one lepsze wyniki lecznicze, ze względu na wyższy odsetek zawartości penicyliny G (około 10%). Ponadto przekonano się również, że dający się wykazać poziom penicyliny w surowicy chorych leczonych penicyliną krystaliczną utrzymuje się dłużej aniżeli u chorych leczonych penicyliną bezpostaciową. *)

Istotne różnice wykazano również między preparatami o wyższym punkcie topliwości — „stałymi" i preparatami o niższym punkcie topliwości—„płynnymi", wreszcie najsilniejsze różnice znaleziono w zależności od wielkości kryształów penicyliny użytej do sporządzenia preparatu. „Stałe" wzgl. „płynne" formy penicyliny woskowo - olejowej zależą od rodzaju użytego wosku względnie jego frakcji. Z praktycznego i klinicznego punktu widzenia preparaty „płynne" należy uznać za lepsze od „stałych". Nie wymagają one ogrzewania przed zastrzykiem, dają się ilościowo wydobyć z ampułki, bez większych strat i nie wymagają specjalnego sposobu opakowania. Klinicznie dają znacznie mniej odczynów miejscowych, aniżeli preparaty „stałe". Farmakologicznie ustępują tylko nieznacznie preparatom „stałym".

Warunkiem zapewniającym uzyskanie odpowiedniego poziomu po 24 godz. zastosowania leczniczego wahającego się między 0,039 a 0,078 j/ml surowicy jest użycie 300.000 j penicyliny o odpowiedniej wielkości kryształach w zawiesinie olejowej z dodatkiem wosku.

Badania dużego zespołu amerykańskiego (Dowling i in. 1947) wykazały że: krystaliczna penicylina ma przewagę nad bezpostaciową, z zastrzeżeniem, że uwzględnia się wielkość kryształów i stan fizykalny preparatu, tj. jego stałość wzgl. płynność.

*) Wg ostatnich badań wykryto w niektórych seriach t.zw. „żółtej" penicyliny bezpostaciowej obecność czynnika, którego brak w preparatach penicyliny krystalicznej. Czynnik ten jest ciepłostały, odporny na działanie zaczynów niszczących penicylinę i posiada dodatkowe własności przeciwbakteryjne.

Płynne preparaty nie ustępują stałym o ile całkowita zawartość kryształów penicylinowych składa się conajmniej z 50% kryształów większych od 50 mikronów.

Ze względów praktycznych najlepszymi okazały się preparaty „płynne" sporządzone z penicyliny o dużych kryształach. Nie wymagają one specjalnego opakowania, specjalnych strzykawek czy igieł, rozpuszczają się w niskich temperaturach, dają się przechowywać w temperaturze pokojowej i nie dają odczynów miejscowych.

Ostatnio (Sullivan i in. 1948) przeprowadzili doświadczenia ze słabo rozpuszczalną penicyliną, która może być podawana w różnych środowiskach takich jak oleje, woda, emulsje olejowo - wodne lub płyn fizjologiczny. Ten nowy, słabo rozpuszczalny kompleks sporządzono przez chemiczne sprzężenie prokainy z benzylopenicyliną (G). Penicylina ta zawiera nie mniej, niż 90% penicyliny G, posiada moc 940 j/mg, a w zawiesinie olejowej więcej, niż 50% cząstek, posiada wymiary większe od 50 mikronów. Po 24 godz. od wprowadzenia 300.000 j/ml bezwodnej zawiesiny kryształów prokainowej penicyliny w oleju uzyskiwano przeciętny poziom w surowicy chorego wynoszący 0,124 j/ml. W żadnym wypadku nie stwierdzono odczynów miejscowych.

Romanksy, M. J.: Conference on Antibiotic Research, Washington, D.C. 1947.

Dowling, H. F., Romanksy, M. J., Welch, H., Robinson, J. A., Chandler, V. L., Zeller, W. W., Hirch, H. L.:

Sullivan, N. P., Symmes, A. T., Miller, H. C., Rhodehamel, H. W.: Science, 1948, 107, 169.

S u m m a r y:

The new type of Penicilin in the form of low-melting preparations, dissolved in oil with addition of wax has proved itself to be much more effective than what is being used to day.

Zagadnienie produkcji organicznych związków arsenu w oparciu o surowce krajowe

Inż. P. Kazimierczak i mgr. W. Duda

W czasach przedwojennych produkcja syntetycznych związków chemiczno - farmaceutycznych nie miała u nas korzystnego klimatu dla swojego rozwoju. Fabryki nasze, szczególnie farmaceutyczne pracowały albo na patentach zagranicznych, albo ograniczały się w produkcji tylko do przeróbek końcowych sprowadzanych z zagranicy półproduktów.

Syntezy związków, począwszy od najprostszych podejmowane były przez niewielkie wytwórnie krajowe, które z braku większego kapitału nie odegrały poważnej roli. Dotyczy to również organicznych związków arsenu.

Obecnie problem produkcji własnej, krajowej organicznych związków arsenu wydaje się być też niełatwy, nietylko z powodu braku fachowców, obszernej własnej literatur ale też i z powodu zniszczeń, jakich doznał odnośny przemysł podczas ostatniej wojny. Upaństwowienie przemysłu spowodowało zerwanie kontaktów z zagranicą i uniemożliwia korzystanie z półproduktów pochodzenia zagranicznego.

Uruchomienie więc własnej produkcji tych związków w oparciu o surowce krajowe, oraz opracowanie całkowicie własnych metod w zastępstwie obcych przepisów staje się zagadnieniem specjalnie ważnym i palącym, które musiało być w jaknajkrótszym czasie pozytywnie rozwiązane. Odbudowa pomieszczeń i budowa odpowiednich aparatur jest kwestią natury raczej finansowo-materiałowej i może być ewentualnie w żądanym czasie zadawalająco rozwiązana. Opracowanie zaś całkowitych syntez tych związków w oparciu o surowce krajowe wkracza na drogę trudniejszą do rozwiązania — wymaga zarówno wysiłku naukowego jak i doświadczenia chemiczno-technicznego, poza tym wymaga dłuższego okresu czasu pracy.

Kwestia wyboru i opracowania odpowiedniej metody, na podstawie której możnaby uruchomić techniczną produkcję tych związków, uzależniona jest decydująco przede wszystkim od możliwości krajowych (tak w sensie surowcowym, jak i koniecznej do przeprowadzenia tych syntez aparatury), jakimi możnaby dysponować ilościowo bez specjalnych ograniczeń.

Produktem wyjściowym do syntezy związków arsenowych jest arszenik, względnie

kwas arsenowy. Przed wojną były trudności z nabyciem arszeniku, gdyż zagranica z powodów konkurencyjnych utrudniała nabycie tego surowca.

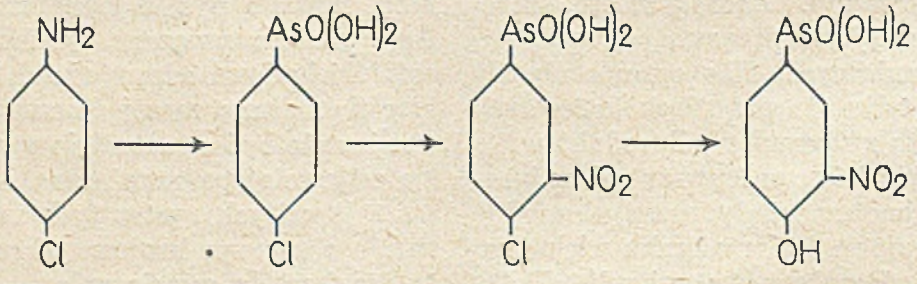
Obecnie, kiedy odzyskaliśmy nasze ziemie zachodnie, a wraz z nimi Złoty Stok i kiedy nasza miesięczna produkcja krajowa tego tak ważnego surowca wynosi 130,50 ton (Przem. Chem. 1.1947, 32) uważać możemy problem użycia arszeniku, nawet ilościowo, jako surowca wyjściowego do tej produkcji, oraz do syntezy organicznych związków arsenu za całkowicie rozwiązany.

Arszenik jest produktem wyjściowym dla szeregu związków organicznych alifatycznych i aromatycznych. Jednym z najważniejszych produktów, opartym na arszeniku, jest arseno - benzol. Niezbędnym półproduktem do jego otrzymania jest kwas p-oksy-m-nitro-fenylarsinowy.

Z całego szeregu znanych metod stosowane są trzy. Poniżej podane metody otrzymywania kw. p-oksy-m-nitro fenylarsinowego wydają się być najbardziej celowe do technicznej jego produkcji.

1. Przejście od p-chloroaniliny do kw. p-oksy - m - nitro - fenylarsinowego (Schmidt, Bardt, Iznalski, Simonow).

Schematyczny przebieg syntezy:



2. Od arszeniku poprzez kwas arsenowy, kwas arsanilowy, kwas p-oksy-fenyl-arsinowy do kwasu p oksy-m-nitro-fenylarsinowego (Bechamp, Ehrlich, Benda, Bertheim)

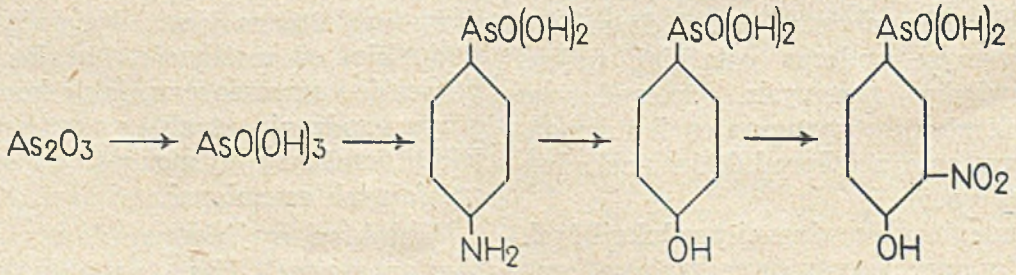
Schemat syntezy:

3. Od arszeniku poprzez kwas arsenowy, kwas arsanilowy, jego pochodną szczawiową (oksalil) kw. m-nitro-arsanilowy do kw. p-oksy-m-nitro-fenylarsinowego. (Bertheim) Schemat reakcji: (str. 161).

Z przeglądu powyższych syntez wypływa, że nieodzownym surowcem najprostszym, niezbędnym do ich przeprowadzenia jest jak i w związkach alifatycznych — arszenik. W syntezie 1 służy on do przeprowadzenia chloraniliny w kw. p-chloroarsanilowy poprzez sól sodową kw. p-chloroarsanilowego otrzymaną przez działanie arsenianu sodu na p - chloroanilinę. W syntezie 2 i 3 otrzymuje się kwas arsanilowy przez kondensację aniliny z kwasem arsenowym.

Kwas arsenowy, który był przed wojną produktem importowanym do kraju, może być obecnie w korzystnie zmienionych warunkach produkowany u nas w kraju. Otrzymuje się go przez utlenianie arszeniku, przyczym stosuje się różne utleniacze. Najbardziej znane i stosowane w technice jest użycie stężonego kw. azotowego.

Zastosowanie innego utleniacza wydaje się być bardziej celowe, ponieważ przy zastosowaniu kw. azotowego potrzebna jest specjalna, kwasoodporna aparatura, a poza tym obecność tlenków azotu jest szkodliwa i ma niekorzystny wpływ na dalszą syntezę i czystość związków produkowanych. Ostatnio w Zakładach Przemysłowych L. Spiess i Syn w Tarchominie opracowano nową metodę produkcji kwasu arsenowego, używając jako



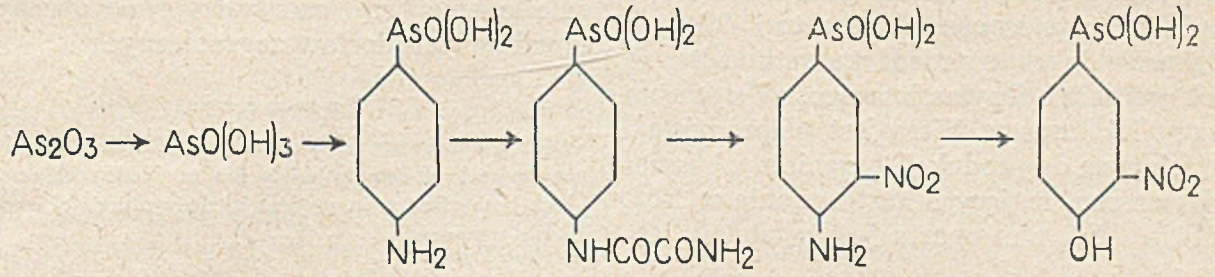
utleniacza 30% roztworu nadtlenku wodoru. Wyniki osiągnięto bardzo efektowne. Otrzymany tą metodą produkt wykazuje wysoką czystość chemiczną. Okres czasu jego produkcji został wybitnie skrócony, montaż kosztownej aparatury odpadł. Aparatura bowiem przy tej metodzie ogranicza się tylko do naczyń bardzo prostych i niekosztownych. Zwiększone zostało poza tym bezpieczeństwo i higiena pracy.

Finansowa kalkulacja produkcji kwasu tą metodą, wykazała dużą oszczędność. Obecnie związek ten produkuje się na skalę fabryczną, jako roztwór 80%. Stężenie to jest bowiem optymalne do syntezy kwasu arsanilowego. Otrzymanie stałego kwasu arsenowego z tego roztworu jest również możliwe.

Powyższe możliwości produkcji arszenjku i kwasu arsenowego pozwalają na przeprowadzenie każdej z 3 wyżej przedstawionych syntez półproduktów organicznych związków arsenu. Zastosowanie zaś jednej z nich może dać żądany produkt. Celowość przeprowadzenia syntezy metodą I-szą w przeciwieństwie do metod pozostałych wydaje się być w naszych obecnych warunkach bardziej ograniczona. Chociaż końcowym jej produktem jest też kwas p-oksy-m-nitro-fenylarsinowy, jednak poszczególne przejściowe związki, powstałe podczas tej reakcji, mają dość małe znaczenie, jako związki wyjściowe do ewentualnych dalszych syntez ich pochodnych, a kwestia ta ma duże znaczenie z punktu widzenia planowości rozwoju technicznej produkcji organicznych związków arsenu jako całości .

Użycie w tej metodzie p-chloroaniliny, jako surowca wyjściowego, nie wydaje się być poza tym trafnym rozwiązaniem w naszych warunkach nietylko dlatego, że związek ten jako taki nie jest przecież surowcem a półproduktem, a przez to do pewnego stopnia jest ograniczony w sensie jego ilościowego użycia, lecz poza tym trudności aparaturowe, oraz konieczność użycia do tej syntezy takich surowców pomocniczych, jak benzol, toluen, zmniejszają czasowo szanse zastosowania tej metody z powodu trudności ich nabycia.

W wyniku syntezy, przeprowadzonej metodą II-gą lub III-ą, otrzymujemy ten sam kwas p-oksy-m-nitro-fenylarsinowy, przy czym oprócz kwasu arsenowego jako surowca wyjściowego, użyta jest anilina, osiągalna na rynku krajowym w dostatecznej ilości, co



pozwala produkować ten związek i jego pochodne bez specjalnych ograniczeń.

Reakcja, zachodząca pomiędzy kwasem arsenowym a aniliną, powoduje tworzenie się kwasu arsanilowego, ważnego półproduktu, służącego do dalszej syntezy organicznych związków arsenu. Kwas arsanilowy służy poza tym do produkcji jego pochodnych jak: szczawiowej (oksalil), lub też jego soli np. jednosodowej zwanej atoksylem. Przejście od kwasu arsalnilowego do kwasu p-oksy-m-nitro-fenylarsinowego, uzyskać też można poprzez kwas p-oksy-fenylarsinowy (metodą 2-gą) lub drogą okólną przez przeprowadzenie kwasu arsanilowego w jego pochodną szczawiową (metoda 3). Z powodu trudności nabycia na rynku krajowym kwasu szczawiowego użycie tej metody nie może być jednak czasowo zrealizowane.

Pozostaje więc tylko metoda 2-ga syntezy tych związków. Utleniając arszenik, otrzymuje się kwas arsenowy, który, ogrzany z aniliną powoduje powstanie kwasu arsanilowego. Przez zdwuazowanie kwasu arsanilowego i ogrzanie, otrzymuje się kwas p-oksy-fenylarsinowy, z którego dalej przez nitrowanie tworzy się kwas p-oksy-m-nitrofenylarsinowy.

Trudność przeprowadzenia tej syntezy polega przede wszystkim na otrzymaniu czystego kwasu p-oksy-fenylarsinowego. Bertheim w swojej metodzie otrzymał go przez sól sodową. Zastosowanie tej metody u nas w kraju jest obecnie niemożliwe, z powodu kosz-

townej aparatury, pozatym sól ta wymaga do krystalizacji alkoholu, co zwiększa koszta produkcji.

W stosowanej przez Zakłady Przemysłowe L. Spiess i Syn metodzie, otrzymuje się powyższy kwas przez wydzielenie go z roztworu wodnego, poprzez trudno rozpuszczalną sól wapniową, a następnie rozkład tej soli za pomocą kwasu mineralnego. Metoda ta jest b prosta i nie wymaga kosztownej aparatury. W ten sposób rozwiązano problem własnej produkcji tego kwasu, a przez to i dalszych jego pochodnych, a przede wszystkim kwasu p-oksy-m-nitro-fenylarsinowego. Kwas ten zwany też kwasem Nitre jest półproduktem wyjściowym do produkcji organicznych związków arsenu, mających zastosowanie w lecznictwie. Na nim oparta jest produkcja takich leków jak: Neosalvarsan, Myosalvarsan, Acetylarsan, Stovarsol i inne.

Możliwość produkcji w kraju arszeniku, kwasu arsenowego, a dalej w oparciu o niego kw. arsanilowego, czyli tych wszystkich podstawowych półproduktów organicznych związków arsenu, których duże ilości sprowadzaliśmy przed wojną z zagranicy, rozwiązuje zagadnienie zaopatrzenia rynku krajowego w produkty własne, otrzymane z własnych krajowych surowców, a przez to uniezależenienia się całkowitego od obecnych utrudnionych dostaw zagranicznych .

S u m m a r y:

Owing to recovery of Western part of Poland, we have now sources of raw materials for production of arsenic, which is the first main product in the synthesis of organic arsenic compounds.

Krezolosulfonian sodu jako lek

Inż.-mgr. A. Piotrowski

Krezol, używany w lecznictwie, jest mieszaniną trzech izomerów: orto, meta i para-krezolu, w której odmiana meta przeważa.

Preparat nosi nazwę krezolu surowego, **Cresolum Crudum,** albo trójkrezolu i wrze w granicach 185 —205°. Jest to ciecz bezbarwna, oleista, ciemniejąca pod wpływem światła i powietrza.

Stosuje się do dezynfekcji zewnętrznej w roztworach mydła potasowego (lizol), lub żywicznego (kreolina).

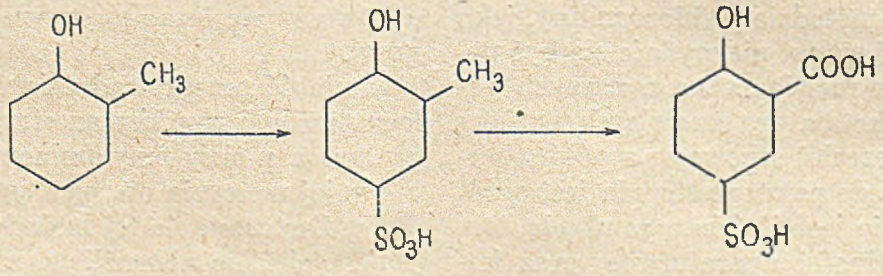
Podczas gdy własności bakteriobójcze krezolu wzrastają w szeregu orto, para, meta — to w przypadku krezoli sulfonowanych mamy progresję para, meta, orto (Fraenkel, Arzneimittelsynthese 1927). Wprowadzenie drugiej grupy sulfonowej do pierścienia zmniejsza znacznie siłę odkażającą.

Krezole są mniej toksyczne od fenoli, lecz ich kwasy karbonowe są znów bardziej trujące do salicylowego, co się tłumaczy okolicznością, że w cząsteczce kwasu krezotynowego

$$CH_3 - C_6H_3(OH) - COOH$$

grupa metylowa nie ulega utlenieniu w organizmie.

Stwierdzono, że wprowadzenie do pierścienia fenolowego grupy — COOH, lub — SO_3H z reguły znosi lub obniża znacznie toksyczność powstałego związku. W omawianym przypadku sulfonowanych krezoli mielibyśmy do czynienia ze związkami, w których utlenienie grupy — CH_3 nie nastręczałoby żadnych trudności. W ten sposób z kwasu o — krezolosulfonowego powstałby kwas sulfosalicylowy, używany również w medycynie, jako środek przeciw artretyzmowi.



Pochodne krezolowe stosowane były sporadycznie do wewnątrz, jak np. m-krezolan bizmutowy, albo, zamiast gwajakolu i kreozotu, roztwór wodny krezoli w kwasie krezotynowym (Solveol).

Kwas krezolosulfonowy został wprowadzony do lecznictwa pod nazwą „Kresival" przez firmę niemiecką I. G. Farbenidustrie - Leverkusen. Jest to 6% roztwór soli wapniowej tego kwasu w syropie cukrowym z dodatkiem sacharyny z powodu gorzkiego smaku tego związku. Stosuje się przy bronchicie, katarach dróg oddechowych itp. Bliższe szczegóły, dotyczące produkcji tego preparatu znajdujemy w zastrzeżeniu patentowym D.R.P. 475270:

„Sulfonuje się krezol surowy z 3-krotną ilością kwasu siarkowego przy 100°. Nadmiar H_2SO_4 usuwa się z wodorotlenkiem baru, filtruje, a przesącz traktuje się węglanem wapnia. Roztwór krezolosulfonianów wapnia odparowuje się do 30% objętości, poczem przepuszcza się przezeń w ciągu wielu godzin parę wodną. W ten sposób usuwa się ślady krezolu lub rozkładu soli wapniowej. Wreszcie odparowuje się w próżni i wysusza."

Ponieważ krezolosulfoniany są przykre w użyciu z powodu wybitnie gorzkiego smaku, ograniczono się do wypuszczenia na rynek soli wapniowej w postaci przesłodzonego syropu. Pod inną postacią konkurencja z doskonale wprowadzonym gwajakolosulfonianiem potasu (Thiocol) byłaby trudna.

Obecnie, wobec wyczerpania się zapasów tiokolu, lecznictwo odczuwa dotkliwy głód leku odkażającego organizm i wykrztuśnego typu fenolowego. O produkcji tiokolu trudno jest myśleć na najbliższe kilka lat z braku gwajakolu zarówno naturalnego, jak i syntetycznego. Można natomiast wyrabiać krezolosulfonian sodu. Krezoli surowych mamy dosyć, a produkcja jest względnie prosta i nie wymaga takich ostrożności, jak przy sulfonowaniu gwajakolu, kiedy ślady żelaza z powietrza nadają produktowi kolor atramentu.

Sól wapniowa, jak wspomniano, nastręcza pewne trudności przy suszeniu. Jest nader łatwo rozpuszczalna w wodzie i nie da się krystalizować. Zato sól sodowa daje się łatwo oczyścić przez strącenie z nasyconego roztworu soli kuchennej analogicznie do fenolosulfonianu sodu. Pożądane byłoby zainteresowanie się tą sprawą lekarzy internistów i ich opinia.

S u m m a r y.

Calcium and sodium salts of cresolsulphonic acids, obtained by the sulphonation of crude cresol with sulphuric acid, can be used instead of kalium salt of guaiacosulphonic acid, named Thiocol.

Technologia sulfamidów i możliwości produkcyjne sulfamidów szlachetnych

Inż. K. Kałandyk

Aktualnym zagadnieniem polskiego przemysłu chemiczno - farmaceutycznego, które obecnie wysuwa się z pośród innych na plan pierwszy, jest problem produkcji związków sulfamidowych.

W ciągu ostatnich 15 lat, tj. od chwili wielkiego odkrycia Domagka i współpracujących z nim uczonych, dokonano ciekawych odkryć w tej dziedzinie; zsyntetyzowano wiele interesujących i ważnych z punktu widzenia lecznictwa połączeń sulfamidowych i mimo, że tylko niewielka ich liczba znalazła praktyczne zastosowanie w zwalczaniu chorób, zagadnienie to jest, z uwagi na swe możliwości, nadal rozpatrywane na całym świecie.

W Polsce problem ten jest stosunkowo nowy. W okresie okupacji pojawiły się u nas pierwsze związki sulfamidowe, przede wszystkim importowane; — krajowej produkcji były jedynie: p - amino - benzeno - sulfonamid, najprostszy przedstawiciel tej grupy połączeń, znany pod nazwami Antistreptin, Staphylostreptin, Prontosilum album, następnie drugi, ustępujący mu pod wieloma względami — benzylo-p-aminobenzenosulfonamid zwany Septaziną, p - aminobenzeno - sulfonamido - pirydyna, związek znacznie przewyższający swym działaniem dwa poprzednie, znany i produkowany pod nazwą Dagenan, Eubasin, Sulfapyridin; wreszcie

związki sulfamidowe importowane: Cibazol, Eleudron, Ultraseptyl, Albucid, Globucid i inne.

Sposoby otrzymywania połączeń sulfamidowych są stosunkowo proste; nie należą ani do dziedziny wielkich ciśnień, ani wysokich próżni, czy jakichś skomplikowanych syntez kontaktowych; reakcje, wchodzące w zakres poszczególnych procesów, są łatwe do opanowania.

Surowce w 90% posiadamy, zwłaszcza, jeśli chodzi o najbardziej znane i stosowane w naszym lecznictwie sulfonamidy. Technologia — z małymi wyjątkami — jest niemal jednakowa, niewielkie różnice nie stanowią istoty zagadnienia.

Nie jest możliwym w ramach krótkiego artykułu omówić szczegółowo sposoby fabrykacji wszystkich spotykanych i stosowanych w lecznictwie sulfonamidów, zarówno prostych jak i tzw. szlachetnych.

Dla zrozumienia technologii tych połączeń wystarczy kilka zasadniczych przykładów.

Najprostszym w swej budowie i najbardziej rozpowszechnionym związkiem sulfamidowym, którego sposób otrzymywania należy dobrze poznać i zrozumieć, jeśli się chce przystąpić do fabrykacji bardziej skomplikowanych połączeń tego typu, jest:

p-aminobenzenosulfonamid o wzorze:

$$NH_2.C_6H_4.SO_2NH_2.$$

produkowany przez Pabianicki Przemysł Chemiczny w Pabianicach (dawniej „Ciba") pod nazwą „Pabiamid".

Sposób jego fabrykacji da się ująć w 4-ry zasadnicze fazy:

1. otrzymanie chlorku kwasu p-acetylo - amino - benzeno-sulfonowego (sulfonowanie)
2. otrzymanie amidu kwasu p - acetylo - amino - benzeno - sulfonowego,
3. otrzymanie amidu kwasu p - amino-benzeno - sulfonowego (zmydlanie),
4. oczyszczanie (krystalizacja).

Schematycznie cały proces wygląda następująco: (str. 165, I)

Wyjściowym produktem jest acetanilid.

Sulfonuje się go w zamkniętym reaktorze żelaznym, względnie poołowionym, z mieszadłem.

Do 4 krotnej ilości kwasu chlorosulfonowego, oziębionego do temperatury 0°C — +3°C wprowadza się przy mieszaniu zmielony i wysuszony acetanilid. Następuje silnie egzotermiczna reakcja, acetanilid rozpuszcza się i wywiązuje się chlorowodór, który jest absorbowany w wodzie. Pozwala to na otrzymanie względnie czystego kwasu solnego o mocy 32% — 35%. W miarę wprowadzania acetanilidu temperatura w reaktorze podnosi się do +8° — +10°C; nie należy jej przekraczać z uwagi na spadek wydajności. Przy czystym destylowanym kwasie chlorosulfonowym i krystalizowanym acetanilidzie można proces prowadzić do temp. +16°C.

Można również bez obawy o wydajność pracować z mniejszym nadmiarem kwasu chlorosulfonowego, nastręcza to jednak pewne trudności techniczne przy wylewaniu zawartości kotła na lód po skończonym procesie. Po wprowadzeniu acetanilidu ogrzewa się masę reakcyjną powoli do temp. +60°C i w tej temperaturze utrzymuje 1 — 1½ godz. W miarę ogrzewania zawartość reaktora gwałtownie się pieni, wydzielają się znaczne ilości chlorowodoru.

Studzi się całość i wylewa do kadzi z lodem.

Wydzielony biały, bezpostaciowy osad chlorku p - acetyloaminobenzenosulfonowego odsącza się na cedzidłach drewnianych, względnie kamionkowym i dobrze wymywa wodą dla usunięcia kwasów.

Nie usunięcie ich powoduje z jednej strony większe zużycie amoniaku przy następnym procesie, z drugiej — obniża wydajność na skutek a) rozpuszczalności amidu w środowisku soli amonowych, które powstają i b) rozkładu samego chlorku kwasu p - acetylo - aminobenzenosulfonowego (lokalny wzrost temp.).

O ile odmycie osadu w wypadku omawianego sulfonamidu nie stanowi wielkiej przeszkody w prowadzeniu dalszych procesów, o tyle jest to bardzo ważne przy fabrykacji sulfonamidów szlachetnych.

Chlorek kwasu p - acetylo - amino - benzeno - sulfonowego jest związkiem stosunkowo nietrwałym, zwłaszcza, jeśli otrzymuje się go z zanieczyszczonego kwasu chlorosulfonowego i acetanilidu — otrzymany natomiast z czystych surowców, daje się po dobrym wymyciu i wysuszeniu w niskiej temperaturze przechowywać przez szereg miesięcy.

Krystalizowany z benzenu, co w praktyce nie jest potrzebne i technicznie trudne do zrobienia ze względu na małą rozpuszczalność (1:100), jest bardzo trwały.

Wydajność tej reakcji wynosi 75 — 80% teorii.

Następnym procesem jest zamiana otrzymanego chlorku na amid kwasu p - acetyloaminobenzenosulfonowego. Operacje te prowadzi się w kadzi drewnianej z mieszadłem. Do znajdującego się w kadzi w dość dużym nadmiarze amoniaku o mocy 15% — 20% wprowadza się otrzymany chlorek. W pierwszej fazie reakcji, chlorek przechodzi do roztworu, w pewnym momencie, w miarę wprowadzania dalszych jego ilości, następuje raptowne wydzielenie się osadu z dużym efektem cieplnym. Temp. podnosi się do 40 — 50°C. Pozostawia się całość do zakończenia reakcji i ostudzenia do dnia następnego, sączy na cedzidłach, dobrze odmywa biały, bezpostaciowy osad od nadmiaru amoniaku i soli amonowych i w stanie wilgotnym poddaje dalszej przeróbce.

Wydajność tego procesu przekracza 90% teorii.

Odczepienie grupy acetylowej czyli otrzymanie już ostatecznego produktu w postaci surowej można prowadzić bądź przy pomocy rozcieńczonego kwasu solnego, bądź też ługu sodowego.

W żelaznym zamkniętym reaktorze z mieszadłem rozpuszcza się w 25% ługu sodowym otrzymany amid kwasu p-acetylo-amino-benzenosulfonowego, gotuje pod zwrotną chłodnicą przez 1 — 1½ godz., odbarwia węglem, sączy i z przesączu po ostudzeniu wytrąca 25 — 30 % kwasem siarkowym surowy p-aminobenzeno - sulfonamid. Odsącza się go na cedzidle, wymywa starannie wodą i krystalizuje z wody dla ostatecznego oczyszczenia raz, względnie dwa razy, zależnie od czystości wyjściowych produktów.

Otrzymuje się w ten sposób biały, drobno krystaliczny proszek o temp. topl. 164 — 165,5°C i czystości odpowiadającej wymogom lecznictwa. Wydajność całego procesu w przeliczeniu na wyjściowy acetanilid waha się w granicach 60 — 65% teorii.

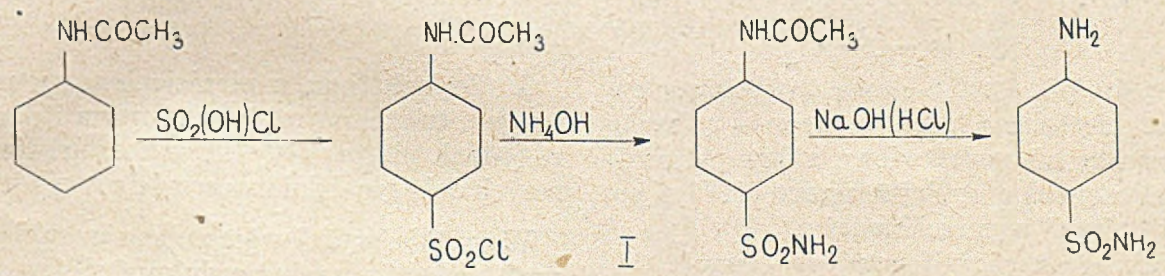
W Pabianickich Zakładach, w okresie kiedy wystąpiły obawy, że trudno będzie zaopatrzyć własną produkcję sulfamidu w niezbędny acetanilid, opracowano całkowicie sposób fabrykacji tego związku z formanilidu, dającego się łatwo przygotować z aniliny i 90 — 95% kwasu mrówkowego produkowanego w Zakładach.

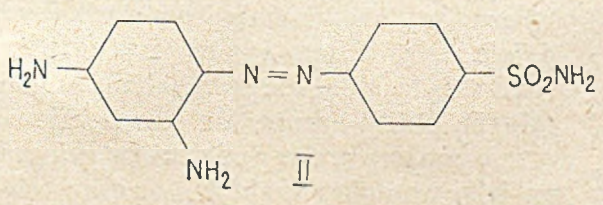
W zasadzie cały proces przebiega analogicznie jest jednak o wiele trudniejszy do prowadzenia na skutek mniejszej trwałości formanilidu, który nie wytrzymuje tak jak acetanilid poszczególnych procesów.

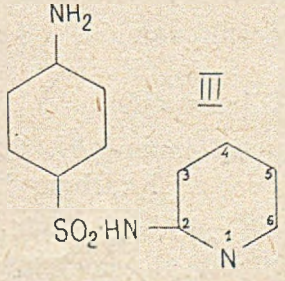
Podobnie, jak wyżej opisany p-amino- benzeno-sulfonamid, bardzo rozpowszechnionym w Polsce jest inny przedstawiciel prostych sulfonamidów znany po nazwą **Prontosilum rubrum.**

Związek ten produkuje się z p-amino-benzeno-sulfonamidu, który po zdwuazowaniu sprzęga się z m-fenyleno-dwuaminą na sulfonamido — 2,4-dwuaminoazobenzen.

Budowa jego jest następująca: II







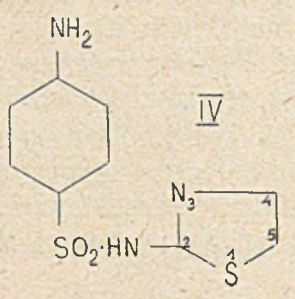
Jest to jeden ze starszych przedstawicieli związków sulfamidowych, zawierających w swym składzie obok grupy sulfamidowej jeszcze grupę azową.

Wielką gromadę sulfonamidów szlachetnych, których liczba stale wzrasta, wypierając bezpowrotnie prostsze i słabsze w działaniu, stanowią związki, które możnaby, z uwagi na budowę chemiczną ich cząsteczki, podzielić na kilka odrębnych grup.

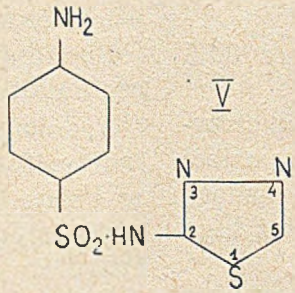
Będą to:

1. Związki sulfamidowe, zawierające w budowie swej cząsteczki obok pierścienia benzenowego pierścień pirydynowy tzw. sulfapirydyny o ogólnym wzorze (III) z pośród których najbardziej znanym jest p-amino-benzeno-sulfonamido - pirydyna (Dagenan, Eubasin).

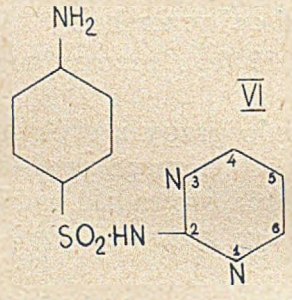
Związki, podstawione w pierścieniu pirydynowym, nie znalazły praktycznego zastosowania.



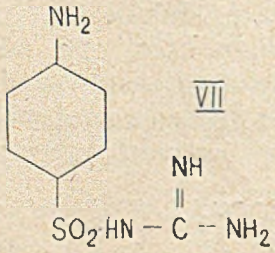
IV



V



VI



VII

2. Związki sulfamidowe zawierające zamiast pierścienia pirydynowego — tiazolowy prosty lub podstawiony, zwane potocznie sulfatiazolami o ogólnym wzorze (IV) z pośród których wymienić należy:

2(p-aminobenzenosulfonamido) - tiazol

(Cibazol, Eleudron)

2(p-aminobenzenosulfonamido) - 4 - metylo-tiazol

(Ultraseptyl)

2(p-aminobenzenosulfonamido) - 4 - metylo-5-karboksylo - tiazol

3. Związki sulfamidowe o budowie analogicznej do poprzednich, zawierające pierścień tiodiazolowy zamiast pirydynowego lub tiazolowego o schematycznym wzorze: (V)

Znanym przedstawicielem tej grupy połączeń jest

2(p-aminobenzenosulfonamido) 5 - etylo - tiodiazol

(Globucid)

Inne połączenia podstawione w pierścieniu tiodiazolowym nie znalazły zastosowania; ustępują one wymienionemu.

4. Związki sulfamidowe, zawierające prosty lub podstawiony pierścień pirymidynowy obok benzenowego tzw. sulfapirymidyny, albo sulfadiazyny o ogólnym wzorze: (VI) najprostszym ich przedstawicielem jest

2(p-aminobenzenosulfonamido) - pirymidyna

(Pyrimal)

5. Związki sulfamidowe t. zw. sulfaguanidyny, które są połączeniem pierścienia benzenowego z guanidyną i jej pochodnymi o ogólnym wzorze: (VII)

6. Związki inne z pierścieniem pyrazolonowym, triazolowym, tetrazolowym itd., które jednak nie przyjęły się w lecznictwie mimo ich dobrego działania w wielu wypadkach.

Wszystkie wyżej wymienione grupy połączeń sulfamidowych produkuje się w zasadzie jednakowo. Na przygotowany chlorek kwasu p - acetyloaminobenzenosulfonowego działa się odpowiednim aminozwiązkiem (amino-pirydyną, aminotiazolem, aminopirymidyną itd.); sprzęganie następuje przez grupę aminową z wydzieleniem chlorowodoru jako produktu reakcji, i tworzy się odpowiedni związek o dwóch pierścieniach. Proces ten przebiega różnie, zależnie od rodzaju

aminozwiązku, łatwiej z prostymi, trudniej z podstawionymi pierścieniami, prowadzi się go w wodzie bądź też w organicznych rozpuszczalnikach w obecności środków wiążących chlorowodór.

Jako wynik reakcji otrzymuje się tzw. acetylopochodną, z której po odczepieniu grupy acetylowej powstaje żądany związek. To odczepienie zachodzi naogół łatwo pod działaniem rozcieńczonych ługów, lub kwasów mineralnych; w niektórych związkach sulfamidowych reakcja zachodzi bardzo opornie.

Ostatnim etapem fabrykacji jest oczyszczenie otrzymanego związku sulfamidowego, które nastręcza dość duże trudności z uwagi na to, że połączenia te są praktycznie nierozpuszczalne w wodzie i w ogranicznych rozpuszczalnikach.

Jeśli chodzi o otrzymanie odpowiednich aminozwiązków, nie da się ono ująć w jeden szablon i musi być traktowane indywidualnie, zależnie od rozpatrywanej gromady związków sulfamidowych.

Otrzymywanie p-aminobenzenosulfonamido-pirydyny

Sposób fabrykacji tego związku da się ująć w 4 fazy zasadnicze i jedną dodatkową.

Będą to:

1) Otrzymanie chlorku kwasu p-acetyloaminobenzenosulfonowego (sulfonowanie acetanilidu, jak opisano wyżej);

2) otrzymanie p-acetyloaminobenzenosulfonamido - pirydyny (sprzęganie);

3) otrzymanie p-aminobenzenosulfonamido-pirydyny (zmydlanie);

4) oczyszczanie.

Dodatkowo:

1. otrzymanie alfa-aminopirydyny;

Schematycznie procesy wyglądają następująco: (VIII)

Alfa-amino-pirydynę otrzymuje się przez bezpośrednie działanie amidku sodowego na pirydynę w odpowiednim rozpuszczalniku np. toluenie (IX):

Ogrzewa się pirydynę przez kilka godzin z rozdrobnionym amidkiem sodowym w suchym toluenie, produkt reakcji rozkłada wodą, rodziela warstwy, oddestylowuje rozpuszczalnik, a pozostałość destyluje w próżni. Proces główny prowadzi się jak podano wyżej.

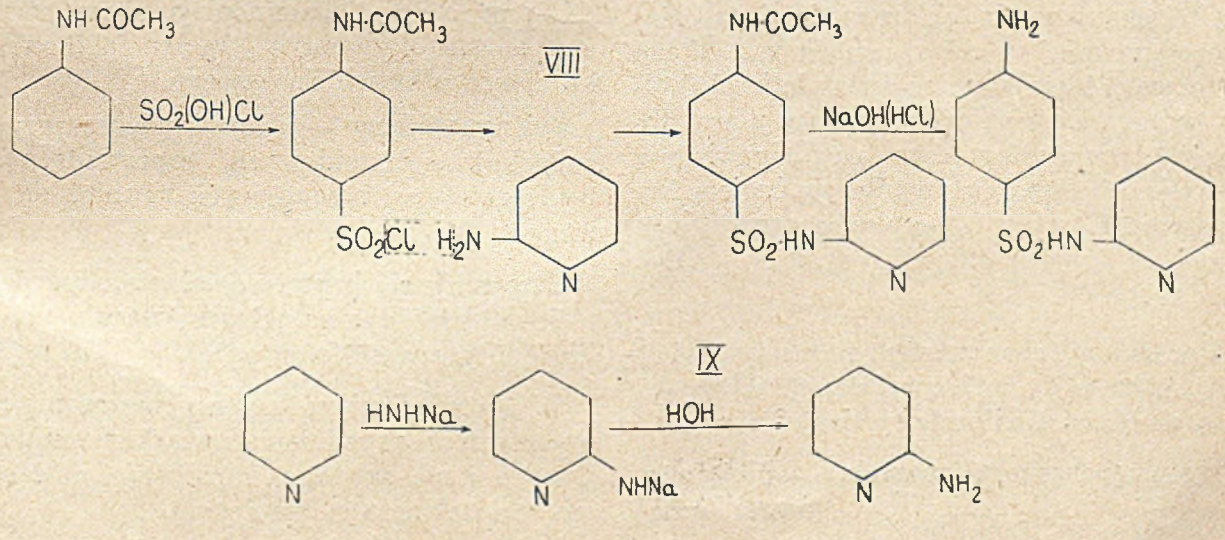
Drugą z kolei grupę szlachetnych sulfamidów, które w znacznym stopniu wyparły sulfapirydyny, stanowią sulfatiazole.

Z pośród nich na rynku znane są głównie: preparat szwajcarski pod nazwą Cibazol, będący najprostszym 2(p-amino-benzeno-sulfon-amido)-tiazolem, i Eleudron, preparat niemiecki o tym samym składzie, a także sulfametylotiazol, znany pod nazwą Ultraseptylu, będący 2(p-aminobenzensulfonamido)-4-metylotiazolem.

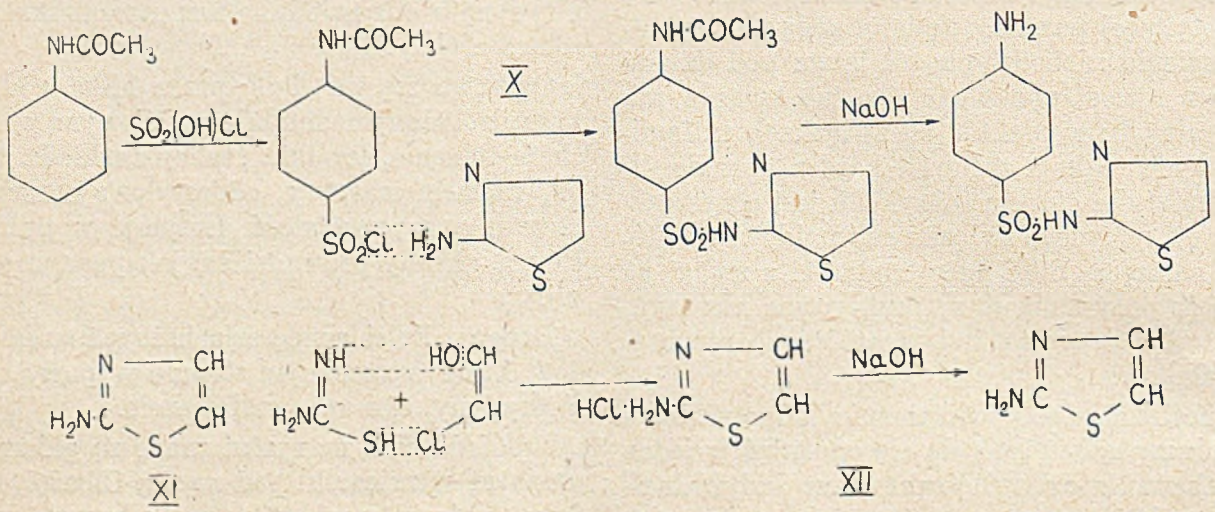
2(p-aminobenzenosulfonamido) - tiazol (Cibazol, Eleudron)

Otrzymuje się w sposób analogiczny jak sulfapirydynę. Mamy tu do czynienia również z procesem, który przebiega w czterech zasadniczych i kilku ubocznych fazach (X): str. 168.

Ubocznie należy przygotować 2-aminotiazol o wzorze: (XI)



Aminotiazole powstają ogólnie z odpowiednich alfa-chlorowcoketonów i tiomocznika. Działając na jednochlorooctowy aldehyd tiomocznikiem bezpośrednio, względnie w odpowiednim rozpuszczalniku, otrzymuje się w myśl równania 2-aminotiazol. (XII)



Aldehyd jednochlorooctowy można otrzymać przez chlorowanie eteru etylowego i rozkład otrzymanego z reakcji alfa, beta-dwuchloroeteru (wydajność procesu mała), katalityczną redukcję chloralu, z ew. chloru i p-aldehydu.

Znacznie łatwiejszy do produkowania jest drugi przedstawiciel tej grupy połączeń, a mianowicie:

2(p - aminobenzenosulfonamido) - 4 metylo tiazol

W ogólnych zarysach proces fabrykacji tego związku jest taki sam, jak dla wyżej opisanego.

Otrzymany przez chlorowanie jednochloroaceton daje w odpowiednich warunkach z tiomocznikiem 2-amino-4-metylotiazol, który sprzęga się z chlorkiem kwasu p-acetyloaminobenzenosulfonowego na odpowiednią acetylopochodną. Tę zmydla się ługiem lub kwasem na wolny 2(p-aminobenzenosulfonamido) - 4 - metylo-tiazol i oczyszcza w odpowiedni sposób.

Przedstawicielem następnej grupy związków, które w budowie swej cząsteczki zawierają pierścień tiodiazolowy, jest Globucid

2(p-aminobenzenosulfonamido) - 5 etylotiodiazol (XIII)

Otrzymać go można z chlorku kwasu p-acetyloaminobenzenosulfonowego i 2-amino - 5 - etylo - tiodiazolu wg. tego samego sposobu, jakim otrzymuje się sulfapirydyny i sulfatiazole.

Aminotiodiazole powstają łatwo przez działanie odpowiednich chlorków (chlorku acetylu, chlorku propionylu, chlorku butanylu itd. na tiosemikarbazyd w myśl równania (XIV)

Znacznym krokiem naprzód w dziedzinie terapii związkami sulfamidowymi stały się sulfonamidy z pierścieniem pirymidynowym. Otrzymuje się je także z odpowiednich amidopirymidyn i chlorku kwasu p-acetylobenzenosulfonowego. Najprostszym przedstawicielem tej grupy jest

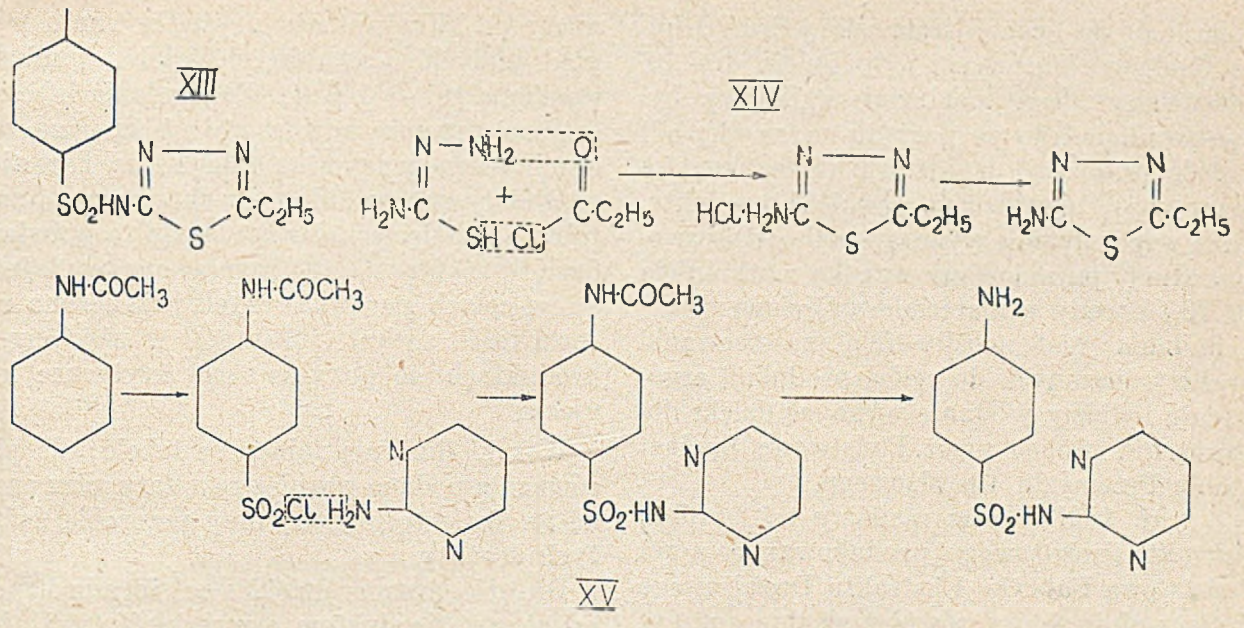
2(p-aminobenzenosulfonamido) - pirymidyna (Pyrimal)

dający się produkować w myśl równania: (XV) przy czym 2-aminopirymidynę otrzymać można z guanidyny, kwasu jabłkowego i dymiącego kwasu siarkowego.

Sulfaguanidyny — ostatnia większa grupa związków sulfamidowych, wprowadzonych do lecznictwa, zasługujących również na uwagę.

Otrzymuje się je przez działanie odpowiednich soli guanidyn na chlorek kwasu p-acetyloaminobenzenosulfonowego.

Wyżej wymieniona grupa połączeń nie zamyka całości zagadnienia związków sulfamidowych i nie ogranicza możliwości dalszego ich zastosowania w lecznictwie.



Śledząc postępy w tej dziedzinie w krajach bardziej od nas uprzemysłowionych, winniśmy jak najrychlej przystąpić do stworzenia rodzimej produkcji zasadniczych sulfamidów, dla podjęcia której nie ma istotnych przeszkód. Zbyt wiele płacimy za importowane leki, by nam się to nie opłaciło.

S u m m a r y:

In Poland we have 90% of raw materials for production of sulphanilamides. Some of them are already being produced. The simplest one is p-aminobenzenosulphonamide, production of which is described. Also Prontosilum rubrum is being produced.

At the end an important group of so called „noble-sulphanilamides" is talked over.

Drożdże suszone i ekstrakt drożdżowy-surowce produkcji ergosterolu

Inż. Z. Eckstein

Substancją macierzystą witaminy D_2 jest ergosterol, przez jego naświetlenie promieniami ultrafioletowymi powstaje witamina przeciwkrzywicza. Źródłem technicznym do otrzymania ergosterolu są dziś wyłącznie drożdże, w których powstaje on jako produkt metabolizmu komórki drożdżowej. Nie znaczy to, że inne mikroorganizmy nie tworzą steryn. Uprzywilejowanie drożdży, szczególnie rasy Saccharomyces cerevisiae w tym wypadku polega na fakcie ich łatwego i prostego technicznie rozmnażania na wielką skalę.

Zainteresowanie współczesnej chemoterapii produktem naświetlenia ergosterolu — witaminą D_2 czyli „Calciferolem", wzrosło znacznie z chwilą stwierdzenia faktu, że jest on nietylko środkiem przeciw krzywicy, lecz także jedynym czynnym związkiem chemicznym przeciw tuberkulozie wzgl. pewnym jej formom, jak np. gruźlica skóry. W ten sposób wzrósł znacznie zakres stosowania witaminy D_2, wydaje się więc koniecznym podniesienie polskiej produkcji w tej dziedzinie. Możliwości rozszerzenia produkcji witaminy D_2, a właściwie jej prowitaminy — ergosterolu, są w Polsce duże. Surowca do tego celu mogą dostarczyć w dostatecznej ilości nasze fabryki drożdży, które pracują obecnie poniżej swojej zdolności produkcyjnej. Państwowy Przemysł Drożdżowy rozpoczął obecnie na wielką skalę produkcję drożdży suszonych z wysoko białkowych odmian Saccharomyces cerevisiae; produkt ten, według naszych badań, nadaje się doskonale do produkcji ergosterolu.

Jedyną fabryką w Polsce, produkującą w obecnych czasach ergosterol z drożdży i witaminę D_2, są Zakłady Chemiczne dawniej L. Spiess i Syn, obecnie pod Zarządem Państwowym. Dotychczasowy proces technologiczny, stosowany w naszych Zakładach,

opierał się na licencji francuskiej firmy Rhône Poulenc. Surowcem były świeże drożdże prasowane. Ten materiał wyjściowy był bardzo kłopotliwy ze względu na: wielką odległość najbliższej drożdżowni (Henrykowska nieczynna), ograniczoną trwałość produktu, niski współczynnik wykorzystania istniejącej aparatury, powodowany wysoką zawartością (o. 70%) wody w materiale wyjściowym.

Badania nad możliwością zastosowania drożdży suszonych do celów produkcji ergosterolu byliśmy w stanie wykonać dzięki dostarczeniu próbek przez Państwowe Zjednoczenie Przemysłu Drożdżowego.

Z tego źródła otrzymaliśmy też próbki ekstraktu drożdżowego, produkowanego przez Państwową Fabrykę Ekstraktu Drożdżowego w Szczecinie, który również zbadano na zawartość prowitaminy D_2.

Metoda pracy.

Stosowano do wyodrębnienia ergosterolu z drożdży suszonych i z ekstraktu, metodę, używaną w skali technicznej dla drożdży świeżych, opierającą się na charakterystycznej właściwości ergosterolu — jego odporności w stosunku do silnych zasad.

Badany produkt zmydlano, a następnie ekstrahowano z roztworów za pomocą technicznego benzenu 5 — 6 krotnie. Jako kryterium postępu ekstrakcji stosowano reakcję Meese i Macker, której czułość wynosi 10 gamma w warunkach: 1 ccm chloroformu: 0,5 ccm bezwodnika octowego i małej ilości $ZnCl_2$. Jeśli badany roztwór dawał tylko słabe różowe zabarwienie, nie przechodzące w zielony odcień, to ekstrakcję przerywano.

Ekstrakty benzenowe po zagęszczeniu przekrystalizowywano z mieszaniny alkoholowo - benzenowej. Otrzymywane preparaty miały po kilkakrotnym krystalizowaniu wygląd białych, jedwabistych igieł o punkcie topnienia 161 — 162° (163°). Badania laboratoryjne, przeprowadzone z drożdżami suszonymi,otrzymywanymi z fabryki w Tczewie, pozwalały rokować dobre wyniki; przy przerobie na skalę techniczną zostało to potwierdzone praktycznie. Otrzymywane wydajności w celach porównawczych przeliczono na zawartość suchej substancji w używanych produktach, co pozwala na krytyczne ich ujęcie.

Wyniki ilustrują załączone tabele; dla porównania podano również rezultaty, otrzymane na skalę techniczną przy przerobie świeżych drożdży.

Drożdże suszone dzięki swej formie handlowej są produktem o wysokiej trwałości i łatwym do magazynowania. Niska zawartość wilgoci w materiale wyjściowym pozwala na zwiększenie szarż i tym samym na wykorzystanie w ca 150 — 180% możliwości aparaturowej w stosunku do używanych drożdży świeżych. Przystępna cena suszonych drożdży pozwala na znaczne obniżenie ceny kalkulacyjnej ergosterolu i witaminy D_2. Zwiększenie dzielności aparaturowej pociąga za sobą automatycznie obniżkę kosztów wytwarzania, która w wypadku niskich wydajności ogólnych jest dość znaczna i dochodzi do 120.000 zł. na 1 kg ergosterolu.

Używane drożdże suszone miały przeciętny skład chemiczny:

wody	10 —13 %
ciał białkowych . . .	49,8 —50,1 %
fosforu jako $P_2 0_5$ . . .	3,65— 3,80%

Wyniki, otrzymane w doświadczeniach na skalę laboratoryjną i techniczną, ilustruje załączona tabela II.

Tabela I.
Ergosterol ze świeżych drożdży

Przerobiono w kg.	% suchej subst.	Wydajność		Uwagi:
		w % na świeże drożdże	w % na suchą subst.	
3600	—	0.1089	—	Produkt odpow. do naświetlenia
450	30,0	0.166	0.466	p. t. 161 — 162
450	28.9	0.151	0.523	p. t. 161 — 163

Tabela II.
Ergosterol z drożdży suszonych

Przerobiono w kg.	% suchej subst.	Wydajność			Uwagi:
		w gramach	w % na na drożdże	w % na suchą subst.	
1,0	90,0	3,15	0,315	0,35	laborat.
1,0	90,0	3,76	0,367	0,407	dtto
1,0	90,0	3,25	0,325	0,361	techniczn.
200	87,4	750	0,375	0,429	dtto
200	87,4	840	0,420	0,480	dtto
300	87,4	1290	0,431	0,492	dtto
300	87,79	1310	0,436	0,498	dtto

Otrzymany z drożdży suszonych ergosterol niczem nie różnił się od ergosterolu z drożdży świeżych i po przekrystalizowaniu z mieszanki alkoholowo - benzenowej miał p.t. 162—163°C.

Z załączonych wyników widać, że drożdże suszone dają w skali technicznej nieomal identyczne wydajności ergosterolu, jak drożdże świeże, licząc na suchą substancję drożdży.

Twierdzenie o wyższości drożdży świeżych melasowo - powietrznych nad drożdżami suszonymi wydaje się nieuzasadnione, jak również uzależnianie wydajności ergosterolu od świeżości drożdży prasowanych.

Ciekawym wydawało się zagadnienie zawartości ergosterolu w ekstraktach drożdżowych, produkowanych przez Państwową Fabrykę Ekstraktu w Szczecinie. W ubogiej literaturze ekstraktu drożdżowego brak zupełnie danych odnośnie tego zagadnienia, za wyjątkiem propozycji H. Dillera[1]) by w wypadkach zafałszowań stosować jako kryterium pochodzenia ekstraktu jego zawartość ergosterolu.

Drugim ważnym momentem, który był brany pod uwagę, jest fakt, że ekstrakt drożdżowy jest wysokim koncentratem treści komórkowej drożdży.

Dla wyodrębnienia ergosterolu stosowano metodę zmydlania za pomocą silnych zasad, identyczną ze stosowaną dla drożdży świeżych i suszu drożdżowego. Zmydlanie zachodzi szybko i w krótszym czasie, co jest zupełnie naturalne ze względu na brak błon komórkowych drożdży, które zostały usunięte w procesie otrzymywania ekstraktu.

W pracy zbadano ekstrakt solony i nie solony.

Używany ekstrakt solony miał ogólny skład chemiczny następujący:

Suchej substancji 68,2%

W tym:

ciał białkowych (N×6,25) . . 42,6%

chlorków, jako NaCl 18,4%

kwasu fosforowego P_2O_5 . . . 3,6%

Otrzymane wyniki przedstawia załączona tabela III.

1) H. Diller Z. f. Untersuch. der Lebensmittel 3 (1942) str. 193.

Tabela III.

Ilość subst. w kg.	% suchej subst.	Wydajność			Uwagi:
		w gramach	w % na ekstrakt	w % na suchą subst.	
0,5	68,2	0,67	0,134	0,196	p.t. 158—160°
1,0	69,6	1,82	1,182	0,261	p.t. 159—161°
1,0	69,6	1,75	0,175	0,250	p.t. 160—162°

Otrzymane produkty po jednorazowym przekrystalizowaniu z mieszaniny alkoholu i benzenu (2:1), dały produkt biały, krystalizujący w charakterystycznych igiełkach i p.t. 162 — 163°. Wydajność krystalizacji 85 — 90%; skręcalności otrzymanego produktu nie oznaczono.

Badany ekstrakt drożdżowy niesolony fabryki szczecińskiej miał następujący skład chemiczny, przeciętnie:

suchej substancji	60, 5%
popiołu	6, 7%
azotu ogólnego	7,02%
kwasu fosforowego jako P_2O_5 . .	3, 1%

Ergosterol wyodrębniono metodą podaną uprzednio. Otrzymane wyniki przedstawia tabelka IV.

Tabela IV.

Ilość subst. w kg.	% suchej subst.	Wydajność			Uwagi:
		w gramach	w % na ekstrakt	w % na suchą subst.	
1,0	60,5	0,154	0,0154	0,0254	p.t. 159—161
1,0	63,55	0,1614	0,0161	0,0253	p.t. 156—158
1,0	60,9	0,0880	0,0088	0,0144	p.t. 160—163
1,0	60,9	0,1090	0,0109	0,0178	p.t. 158—160

Przy porównaniu wyników, otrzymanych z ekstraktów drożdżowych, uderza niska zawartość ergosterolu w ekstrakcie drożdżowym niesolonym, wynosi ona zaledwie 1/10 zawartości ergosterolu w ekstrakcie solonym.

Z powodu małej ilości wykonanych analiz nie można uogólniać otrzymanych wyników, to zjawisko da się jednak wytłumaczyć i może ono polegać na różnicy sposobu technologicznego otrzymywania ekstraktu solonego i niesolonego. Ekstrakt niesolony otrzymuje się za pomocą wyłącznego działania enzymów proteolitycznych komórki drożdżowej, przy lekkim zakwaszeniu za pomocą kwasu fosforowego. Natomiast ekstrakt drożdżowy solony jest otrzymywany za pomocą kombinowanej metody plazmolizy solą kuchenną i równoczesnego działania enzymatycznego.

W tym drugim wypadku wydobycie treści komórkowej drożdży może być dokładniejsze i otrzymany ekstrakt pod względem zawartości ergosterolu lepszy od ekstraktu niesolonego. Może tu odgrywać również rolę sposób związania ergosterolu w komórce drożdżowej z substancjami jej budowy, o którym nic ścisłego nie wiemy.

W porównaniu do drożdży, zawartość ergosterolu w ekstrakcie solonym dorównuje tylko drożdżom świeżym. Ekstrakty drożdżowe tak solony jak i niesolony nie mogą być brane pod uwagę jako surowce techniczne do produkcji ergosterolu ze względu na wysoką cenę tych produktów. Jedynym opłacalnym surowcem są drożdże melasowo - powietrzne suszone lub świeże, względnie drożdże specjalnie wzbogacone w zawartość steryn, metodą G. Zorkoczy [2]), patentowaną w Niemczech.

Istnieje jeszcze kilka sposobów wzbogacania drożdży w zawartość steryn, jak np. metoda W. G. Benneta [3]) polegająca na używaniu błękitu metylenowego, jako akceptora tlenu.

Problem wzbogacania drożdży sterynami, których zawartość można podnieść 10 krotnie, jest ważnym dla przemysłu przetwórczego drożdży i warto zająć się tym problemem w Państwowym Przemyśle Drożdżowniczym, efekt ten osiąga się bowiem bardzo prostymi środkami.

Zwiększenie zawartości steryn obniży znacznie koszta produkcji ergosterolu i witaminy D_2, która może stać się wtedy poważnym artykułem eksportowym naszego kraju.

[2]) D. R. P. 720007 wygasł 3.8.1942.
[3]) E. P. 396206 (INT. Yeast Co Ltd.).

S u m m a r y:

The comparative results of obtaining ergosterol from fresh and dried compressed yeast are discussed. The laboratory results of investigations on salted and unsalted yeast extract produced by Państw. Fabryka Ekstraktu Drożdżowego (Government Factory of Yeast Exstract) in Szczecin are given.

O nowej pochodnej Aristolu

Inż. W. Popławski.

Wieloletnia dyskusja nad budową dwujodo-dwutymolu, istniejącego w lecznictwie pod nazwą „Aristolu" i tworzącego się przy jodowaniu tymolu w środowisku alkalicznym, została dzięki pracy C. V. Bordeianu[1]) ostatecznie wyjaśniona.

Sposób, w jaki zdołano dojść do potwierdzających wyników polega na tym, iż związek ten został otrzymany nietylko z 2-ch cząsteczek dwujodotymolu (I), ale również przez kondensację 2 cząsteczek jodo-bromotymolu (II).

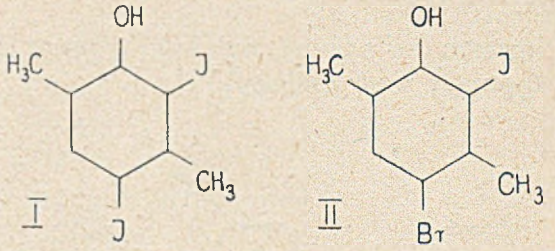
Kondensacja ta, jak przekonano się w wypadku drugim, odbywa się wyłącznie kosztem zastąpienia atomów bromu, czyli w punkcie „para" (III) w stosunku do reszt wodorotlenowych, a nie w punkcie „orto" (IV)[2], jak przypuszczano dotąd na skutek kondensacji 2-ch cząsteczek dwujodotymolu. Jak w pierwszym, tak i w drugim wypadku należy przypuszczać powstawanie pochodnej dwufenylu.

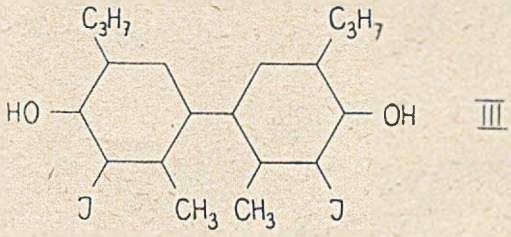
Sprawa budowy aristolu mogłaby być uważana za wyczerpaną, gdyby nie to, że nie można zaprzeczać z absolutną pewnością obecności w związku grup wodorotlenowych. Ze względu na nierozpuszczalność wymienionego związku w alkaljach, a także z powodu dodatniego wpływu czynników utleniających na przebieg samej reakcji aristolowej, związkowi temu nadano wzór pochodnej dwufenochinonu V:

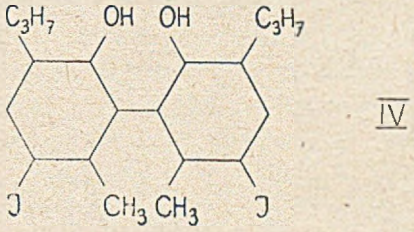
Założenie to można uważać do pewnego stopnia za hipotetyczne, tym więcej, że i ciężar cząsteczkowy aristolu, oznaczony metodą Rasta, przemawia za koniecznością podwojenia cząsteczki.

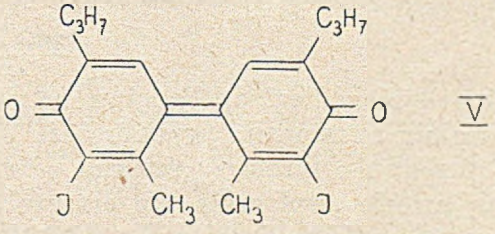
Z nastręczających się trudności stosunkowo najprościej możnaby wybrnąć, przyjmując dla aristolu wzór chinhydronowy, wyrażający stan określonej równowagi pomiędzy postacia chinoidową, a benzoidową VI:
(str. 174).

Niema wątpliwości, iż reszty wodorotlenowe aristolu nie zdradzają swej obecności w zwykłych reakcjach chemicznych, właściwych fenolom, jednakże z uwagi na pewne ogólne własności tego związku, niepodobna zaprzeczyć całkowicie ich istnieniu.









Przez działanie na świeżo strącony aristol, bezpośrednio po jego otrzymaniu, świeżo strąconym tlenojodkiem biznutowym (BiOJ) albo też jodkiem bizmutowym (BiJ_3) otrzymałem w obu przypadkach jeden i ten sam związek, mający postać proszku ceglasto-czerwonego, nierozpuszczalnego w wodzie, glicerynie, alkoholu, eterze ani też w tłuszczach.

Skład chemiczny tego związku, jak się okazało, nie jest przypadkowy. Odpowiada on wzorowi podstawowemu: Aristol = BiJ zawiera około 43% jodu i około 23% bizmutu. Musimy go zatem uważać za pochodną jodobizmutową aristolu, przy czym bizmut może

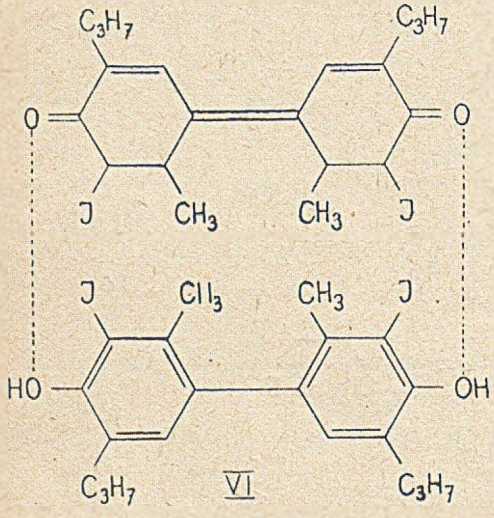
1) Arch. d. Pharm.

2) E. Moles u. M. Marquins, Annales Soc. Espanola Fisica Quim. II.17,59/1919; C 1919 IV 811.

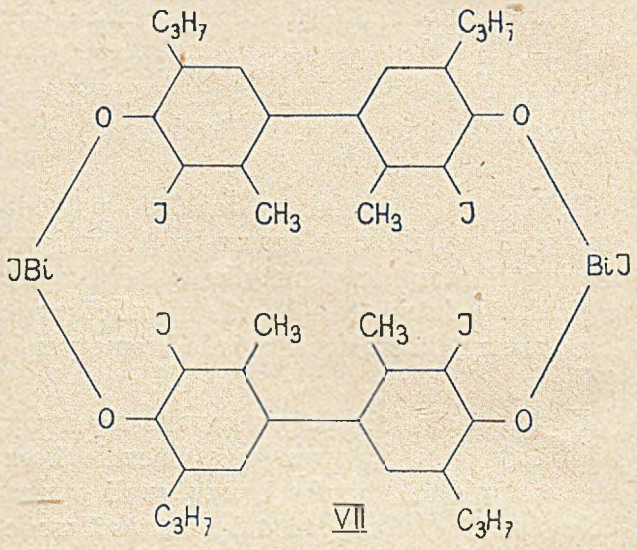
być związany w cząsteczce tylko za pośrednictwem atomów tlenu, wzgl. grup wodorotlenowych.

Postać zatem chinhydronowa tego związku najbardziej odpowiada temu stanowi rzeczy, co pozostaje w zgodzie z otrzymanymi wynikami.

Nowemu związkowi należałoby przypisać następujący wzór budowy VII:



W końcu wypada wspomnieć, że na podstawie doświadczeń klinicznych stwierdzono, iż związek ten obdarzony jest wybitnymi własnościami odkażającymi, a dzięki łagodnemu działaniu na skutek braku własności żrących, znalazł duże zastosowanie do wielu celów leczniczych, zwłaszcza w dermatologii.



S U M M A R Y.

A new derivative of „Aristole" used in dermatology is talked over.

Zaopatrzenie rynku w środki lecznicze

Mgr. T. Chęciński

W okresie niepodległości Państwa, po pierwszej wojnie światowej, wytwórczość polskiego przemysłu farmaceutycznego ograniczała się prawie wyłącznie do przetworów farmaceutycznych (galenowe, ampułki, tabletki), wytwarzanych przeważnie w laboratoriach na większą skalę. Natomiast wytwórczość chemikaliów farmaceutycznych była nieznaczna. Pomimo ówczesnej małej pojemności rynku wewnętrznego na produkty farmaceutyczne, ogromna ich większość była przedmiotem przywozu, szczególnie z sąsiednich Niemiec.

Jednakże w okresie wojny celnej z Niemcami (1925 r.), nastąpił poważny wzrost ku lepszemu, gdyż na skutek dobrej rentowności przemysłu farmaceutycznego, kapitał prywatny zaczął czynić poważne wkłady inwestycyjne, które w okresie dwudziestu lat 1918 — 1937, ocenić można w przybliżeniu na 20 milionów zł. przedwojennych. W 1938 r. czynnych było w Polsce kilkadziesiąt fabryk farmaceutycznych, (t. j. takich, których teren działalności nie wychodził poza granice artykułów leczniczych) a oprócz tego wiele innych fabryk wytwarzających chemikalia o zastosowaniu farmaceutycznym. Ówczesny program produkcyjny obejmował wiele półproduktów i chemikalii leczniczych, szereg leków syntetycznych, wszelkie preparaty galenowe, szereg specyfików leczniczych oraz preparaty organo-terapeutyczne (przede wszystkim hormonalne i witaminowe). Łączne zapotrzebowanie kraju na wszelkie tego rodzaju środki lecznicze w latach 1937, 1938 oceniane było na ok. 60 milionów zł. przedwojennych rocznie, jednakże nie było ono pokryte w całości przez przemysł krajowy. Polski przemysł farmaceutyczny produkował wówczas rocznie leki wartości ok. 45 — 48 milionów zł., po-

krywając w ten sposób ok. 75% zapotrzebowania rynku, reszta t. j. 25% musiała być sprowadzana z zagranicy, głównie ze Szwajcarii, Francji, Niemiec i Anglii. Roczny import środków leczniczych osiągał wartość 10 — 12 milionów zł.

Ostatnia wojna światowa pogorszyła znacznie sytuację na odcinku zaopatrzenia w leki naszego rynku. Niszczycielska polityka okupanta oraz walec wojenny, który kilkakrotnie przetoczył się przez nasze ziemie, doprowadziły do upadku istniejący poprzednio przemysł farmaceutyczny. Większość przemysłu farmaceutycznego zgrupowana była w Warszawie i jej okolicach i ta uległa doszczętnemu zniszczeniu (fabryki Spiess, Klawe, Fr. Karpiński, „Motor", Roche, Gąsecki, Nasierowski, „Asmidar" i in.). Coprawda pozyskaliśmy 4 fabryki farmaceutyczne, znajdujące się na Ziemiach Odzyskanych, lecz również i one były poważnie zniszczone, poza tym produkcja ich była zupełnie nieznana na rynku i niesharmonizowana z potrzebami kraju; ograniczała się zresztą prawie wyłącznie do wytwarzania preparatów galenowych.

Powstała więc bardzo trudna i niebezpieczna sytuacja, gdyż stan zdrowia ludności, nadwyrężony przejściami wojennymi, domagał się szybkiego i masowego stosowania środków leczniczych. Jednocześnie, jak to zwykle bywa w okresach bezpośrednio po wojnach, zaczęły się szerzyć powszechnie tak groźne choroby jak: gruźlica i choroby weneryczne, które nabrały charakteru klęsk społecznych.

Państwowy przemysł farmaceutyczny, który objął 13 fabryk farmaceutycznych, stanął w obliczu wyjątkowo trudnych zadań. Przede wszystkim musiał on przystąpić do szybkiej odbudowy fabryk, zaopatrzyć je w niezbędną aparaturę, surowce, wyszukać potrzebną, poważną ilość fachowców. Po drugie musiał zasadniczo zmienić poprzedni program produkcyjny, gdyż w okresie 6 lat wojny światowy przemysł farmaceutyczny poczynił ogromne postępy, czyniąc zadość nowym wymaganiom lecznictwa i dostarczając mu tak poważne leki jak: penicylina, sulfamidy i ich pochodne itd. Zadania te w dużym stopniu zostały wykonane. Dziś państwowy przemysł farmaceutyczny, zatrudniający łącznie 1525 pracowników, pracuje pełną parą, choć nie jest jeszcze w stanie zaspokoić w większym stopniu zapotrzebowania rynku krajowego.

Sprzedaż artykułów farmaceutycznych, wytwarzanych przez państwowy przemysł farmaceutyczny, osiągnęła w 1947 r. wartość 621 milionów zł, obejmując następujące ważniejsze grupy:

	miliony złotych
antiseptica	52
„ przeciwbólowe	55
witaminy	51
środki wykształne	55
środki wzmacniające (tonica)	52
sulfamidy	36
środki nasercowe	27
plastry	38
organo - preparaty	19
pozostałe	236
razem	621

Produkcja, planowana przez Zjednoczenie Przemysłu Farmaceutycznego na 1948 r., przewiduje wartość ponad 1 miliard zł., wykazując poważny wzrost w stosunku do roku poprzedzającego. Że plan ten jest realny, świadczy o tym fakt, że Biuro Sprzedaży Artykułów Farmaceutycznych w okresie pierwszego kwartału r. b. dokonało sprzedaży artykułów państwowego przemysłu farmaceutycznego na sumę ok. 220 milionów zł., przyczem zbyt ten wykazuje wyraźną tendencję rosnącą.

Niestety jest to jeszcze za mało w stosunku do rzeczywistego zapotrzebowania rynku, które oceniamy najskromniej na 7 — miliardów zł. rocznie.*)

Cyfra ta składa się z zapotrzebowania t. zw. lecznictwa zorganizowanego (M-stwo Zdrowia i instytucje podległe, Centrala Zaopatrzenia Instytucji Ubezpieczeń Społecznych, M-stwo Obrony Narodowej, M-stwo Bezpieczeństwa Publicznego, M-stwo Komunikacji, instytucje samorządowe i miejskie itd.), które oceniamy na ⅔ ogólnego zapotrzebowania oraz z zapotrzebowania t. zw. wolnego rynku (w szczególności aptek), ocenianego na ⅓ ogólnego zapotrzebowania (ok. 2,5 — 3 miliardów zł.).

*) podane cyfry, dotyczące zapotrzebowania krajowego, należy traktować jedynie orientacyjnie, gdyż dotychczas nie zostały jeszcze one autorytatywnie określone.

Podane wyżej globalne zapotrzebowanie na środki lecznicze należy podzielić na 2 grupy:

a) zapotrzebowanie na środki lecznicze, wytwarzane przez przemysł farmaceutyczny — ok. 6 miliardów zł.;

b) zapotrzebowanie na chemikalia apteczne, wytwarzane przez inne przemysły (przemysł organiczny, nieorganiczny, naftowy itd.); należy do nich np. kwas octowy, formalina, acetylen, dwuwęglan sodu, kwas mrówkowy, wazelina, olej parafinowy itd. — ok. 2 miliardy złotych.

Otóż zapotrzebowanie na środki lecznicze pokrywane jest przez państwowy przemysł farmaceutyczny w ok. 15%, zapotrzebowanie zaś na chemikalia apteczne (grupa b) prawie w 100%.

Poważną pozycję na odcinku produkcji środków leczniczych stanowi przemysł prywatny; obejmuje on ok. 140 średnich i małych fabryk i laboratoriów o łącznej produkcji rocznej, ocenianej w przybliżeniu na 1 — 1,5 miliarda zł. Jednakże przemysł prywatny nie uruchomił produkcji trudnych, o skomplikowanej syntezie środków leczniczych, zadawalając się w większości wypadków wytwarzaniem środków stosunkowo prostszych, łatwych do produkcji. Zdawałoby się więc, że wobec tak wielkiego deficytu w zakresie produkcji środków leczniczych, przemysł państwowy i prywatny, uzupełniając się wzajemnie, zdołają pokryć łącznie 30 — 35% zapotrzebowania rynku. Niestety jest inaczej. Na skutek nieuzgodnienia planów produkcji i niesharmonizowania ich ze sobą, produkcja prywatnego przemysłu farmaceutycznego nie jest uzupełnieniem przemysłu państwowego, lecz conajmniej w 50% wytwarzanych artykułów dubluje ją, prowadząc ostrą walkę konkurencyjną na rynku środków leczniczych. Przy ogólnym więc deficycie produkcyjnym, wiele środków leczniczych wytwarzanych jest w ilościach znacznie przekraczających zapotrzebowanie kraju. Wymienimy tu przykładowo:

wszelkiego rodzaju zastrzyki (glucosa, strychnina, kamfora itd); środki odżywcze (np. Calcisal Państwowej F-ki w Tarchominie i Colcispiess — prywatnej f-ki Spiess);
witaminy C (vitavit produkcji państwowej, Devit, Spiessavit;
związki inozytofosforowe (Phosphit F-ki Państwowej w Tarchominie, Spiess, i in.)
organo - preparaty i wiele innych.

Oczywiście zjawisko to jest wysoce szkodliwe zarówno z punktu widzenia gospodarczego jak i zdrowia ludności, gdyż zamiast rozszerzać wachlarz wytwarzanych artykułów obie grupy przemysłu konkurują ze sobą, gromadząc w rezultacie poważne remanenty w magazynach.

Istniejący poważny deficyt w zakresie sprzedaży leków na naszym rynku, uzupełniony jest przywozem środków leczniczych pochodzenia zagranicznego. Leki zagraniczne docierają na nasz rynek 4 kanałami:

1) drogą zwykłego handlowego importu,
2) dostaw UNRRY,
3) paczek z lekarstwami,
4) przemytu z zagranicy.

W rezultacie rynek dysponuje poważną ilością leków pochodzenia zagranicznego, niestety niezawsze potrzebych. Naszym zdaniem przywóz leków z zagranicy winien być traktowany jako konieczność uzupełnienia produkcji krajowej. Tymczasem dotychczas działo się inaczej, z wyraźną krzywdą własnego przemysłu farmaceutycznego.

Plan zakupów zagranicznych środków leczniczych nie był do niedawna zharmonizowany z produkcją własną, tak że z zagranicy nadchodziło wiele artykułów zbędnych, konkurując i wypierając z rynku własną produkcję leków. W rezultacie, na skutek zbędnego importu, zahamował on w wielu wypadkach produkcję krajowego przemysłu farmaceutycznego. I tak produkty państwowego przemysłu farmaceutycznego: Sulfamid, Pamiamid i Prontosil wypchnięte zostały z rynku przez ogromne ilości (dochodzące do rocznych zapasów) leków zakupionych zagranicą. Jeżeli dodamy do tego fakt, że w ramach dostaw UNRRY, w paczkach zagranicznych i na drodze przemytu nadchodzą również poważne ilości leków zagranicznych, konkurujących z naszą produkcją krajową, to wyraźnie stwierdzimy, że sytuacja przemysłu farmaceutycznego nie jest obecnie łatwą i że jego ochrona przed konkurencją wielkich zagranicznych koncernów jest rzeczą pilną i niezbędną. Należy tu oczywiście zauważyć, że wspomniany wyżej charakter importu leków był w dużym stopniu usprawiedliwiony tym, że wówczas,

gdy zamawiano niektóre famaceutyki zagranicą, nie były one jeszcze produkowane w kraju; jednakże okres czasu, który minął od momentu zamówienia do chwili nadejścia ich do kraju był tak długi (trwał często do 1 roku), że w tym czasie uruchomiona została własna produkcja krajowa.

Reasumując wywody niniejszego artykułu, należy stwierdzić, że:

1) w ramach państwowego planu inwestycyjnego winien być położony duży nacisk na dalszą rozbudowę państwowego przemysłu farmaceutycznego, ażeby uczynić go zdolnym do pokrywania zapotrzebowania kraju na środki lecznicze w większym niż dotychczas stopniu;

2) winien być ostatecznie ustalony plan produkcji przemysłu farmaceutycznego państwowego i prywatnego tak, żeby jeden był uzupełnieniem drugiego, a nie niepotrzebną konkurencją;

3) Import i wszelki przywóz z zagranicy winien być traktowany wyłącznie jako pokrycie deficytu w zakresie środków leczniczych; w żadnym wypadku dostawy zagraniczne nie powinny zagrażać istnieniu produkcji farmaceutycznej krajowej.

S u m m a r y:

The state of the pharmaceutical industry before the war, the devastation during the period of occupation and its present state are commented on. The author emphasizes the prospects of future development and particulaly the necessity of collaboration between the state and private industry.

ZE ŚWIATA

Chemiczne podstawy współczesnych kierunków badań nad środkami leczniczymi

(N. A. Preobrażenskij, A. G. Natradze „Usp. Chimii" t. XV (1947) 427-55)

W obszernym artykule autorzy omawiają osiągnięcia ostatniego dziesięciolecia w dziedzinie syntezy organicznych środków leczniczych. W ostatnich czasach nauka o procesach życiowych organizmów, a mianowicie fiziologia, chemia biologiczna i fizjologiczna, oraz farmakologia, może wykazać się wielkimi postępami w dziedzinie wyjaśnienia szeregu zagadnień związanych z procesami życiowymi i wytłumaczyć je przyczynowo.

Procesy te w swoich wielopostaciowych przejawach, jakie tylko nauka jest zdolna obserwować, mogą być przedstawione jako zmiany bardzo złożonych i pozornie trwałych, labilnych układów fizyko-chemicznych. Jeszcze Engels wypowiedział głęboką prawdę „życie jest formą współistnienia substancyj białkowych"; dziś dopiero rozumiemy jak złożony i zmienny fizykochemicznie jest układ cząsteczki substancji białkowej.

Chemicy zaczynają wreszcie, coś niecoś rozumieć w dziedzinie procesów chemicznych, zachodzących w żywych organizmach, dzięki poznaniu budowy i funkcyj niektórych układów enzymatycznych.

Poznanie chemizmu substacyj naturalnych, z jednej strony, zrozumienie procesów zachodzących w organizmach — z drugiej strony, pozwala coraz częściej na kontrolowanie ich i wpływanie na nie od zewnątrz.

Przykładem tego niech będzie poznanie budowy chemicznej jednego ze złożonych alkaloidów — kolchicyny, substancji, która ma wpływ na mitozę komórki. Jeśli zmoczyć roztworem tego alkaloidu korzenie, lub nasiona roślin, to w wyniku jego działania, powstają komórki, mające jądra z podwojoną ilością chromozomów. Ta własność kolchicyny powala na wprowadzenie daleko idących zmian w roślinach (być może i u zwierząt), pozwalając wyselekcjonować nowe odmiany roślin. Dzięki temu zjawisku nauka uzyskała możność kontrolowania podziału jądra, tej tak ważnej funkcji życiowej organizmu. Takim samym wmieszaniem się w intymne procesy życiowe jest wstrzymanie wzrostu bakteryj za pośrednictwem sulfamidów i innych substancyj chemicznych działających bakteriostatycznie. Tutaj dla chemika organika odkrywa się olbrzymie pole doświadczalne: zmieniając bowiem budowę naturalnych substancyj, które kierują podstawowemi funkcjami procesów życiowych, można badać jak zmienia się przy tym ich działanie w organiźmie, a w zależności od potrzeby — kierować tymi zmianami.

W prowadzonych na tym polu pracach zarysowują się dziś dwa kierunki:

1. Dążenie do uproszczenia budowy złożonych związków organicznych, mających fizjologiczne znaczenie, przy równoczesnym zachowaniu ich charakterystycznego układu czynnego.

2. Zachowanie całego układu substancji aktywnej, zmieniając jej oddzielne części na izosteryczne grupy, posiadające podobny ciężar cząsteczkowy i objętość — pozwala to na wysuwanie wniosków o sposobie działania i przenikania substancji aktywnej do organizmu.

Przez zamianę grup charakterystycznych danego związku na inne, mające inny ciężar cząsteczkowy, lecz podobne pod względem funkcjonalnym (stopień dysocjacji, rozmieszczenie elektronów itp.), można otrzymać substancje zdolne do zajęcia miejsca w układach np. enzymatycznych w miejsce pierwotnych substancyj. Takie produkty prowadzą nieraz do unieczynnienia tych substancyj życiowo ważnych i są substancjami o antagonistycznym działaniu. Klasycznym przykładem tego są np. sulfanilamid — kwas p-aminobenzoesowy, witaminy i antywitaminy.

Prowadzone na tych podstawach prace badawcze i syntetyczne mogą dać dobre wyniki tylko przy współpracy z biologami, którzy muszą kontrolować zmiany fizjologicznych własności syntetyzowanych, lub modyfikowanych substancyj.

W dzisiejszych czasach wprowadzenie nowych środków leczniczych nie jest do pomyślenia bez współpracy chemików syntetyków, biochemików, fizykochemików, mykologów, bakteriologów, farmakologów, toksykologów i klinicystów.

Substancje biologicznie czynne dadzą się podzielić na następujące dwie grupy.

Pierwszą grupę stanowią klasyczne chemoterapeutyki — substancje związane z działaniem na drobnoustroje chorobotwórcze jak: bakterie, niższe mikroorganizmy (plazmodia, ameby, spirochety), robaki i pasożyty organizmu człowieka, a wywołujące jego stan chorobowy. Tu za pomocą środka leczniczego staramy się usunąć przyczynę choroby, zabić sam drobnoustrój, wzgl. zneutralizować jady przez niego wydzielane. W tym wypadku potrzebne są preparaty zabijające organizmy chorobotwórcze, lub hamujące jego rozwój, co w następstwie ułatwia walkę organizmowi z przyczyną choroby. Zasadniczym warunkiem dobrego działania tych środków jest ich nietoksyczność w stosunku do organizmu.

Drugą grupę środków leczniczych stanowią związki, działające na funkcje tych czy innych organów lub tkanek, a mające za zadanie wpływać na procesy fizjologiczne przebiegające w organizmie. To działanie na procesy i funkcje fizjologiczne powinno powodować trwały wzgl. przejściowy powrót ze stanu patologicznego do stanu normalnego funkcjonowania.

Pierwsza grupa tych związków doznała w ostatnim dziesiątku lat szczególnie wspaniałego rozwoju, dzięki odkryciu sulfamidów. Z 8000 znanych i syntetyzowanych sulfamidów zaledwie kilka jest w praktycznym użyciu, dowodzi to ścisłości selekcji, jaką się przeprowadza przed zastosowaniem ich w praktyce. Jednak do dziś nie znaleziono sulfamidu czynnego przeciw bakteriom gruźlicy, mimo intensywnych i wszechstronnych badań, jakie prowadzi się w tym kierunku.

Poznanie mechanizmu działania związków sulfamidowych na metabolizm komórek organizmów chorobotwórczych i związane z tym wyodrębnienie witaminy H_1 (kwas p-aminobenzoesowy) zwróciło uwagę na tak zw. substancje antagonistyczne. Substancje te nazywamy dziś antywitaminami, paraliżują one bowiem funkcje witamin w organizmach, wchodząc w ich miejsce do układu budowy enzymów, unieczynniając je w ten sposób. Niektóre z antywitamin znalazły już praktyczne zastosowanie w lecznictwie (Antywitamina K).

Należy przypuszczać, że poznanie specyficznych witamin wzrostowych mikroorganizmów chorobotwórczych (np. tuberkulozy) doprowadzi do syntetyzowania odpowiednich antywitamin i ułatwi leczenie chorób przez nie wywoływanych. Nadzwyczajnego rozwoju doznały odkryte w ostatnich latach bakteriostatycznie działające związki naturalne.

Substancje te nazwano antybiotykami. Dziś znany jest cały szereg produktów, wyodrębnionych z różnego rodzaju drobnoustrojów, mających własności hamowania wzrostu drobnoustrojów. Stwierdzono również fakt, że substancje o charakterze antybiotyków występują także w wyższych roślinach np. w liściach czosnku, pączkach brzozy, liściach i nasionach rzepaku.

Autorzy w licznych przykładach, ilustrowanych za pomocą wzorów chemicznych, wykazują ostatnie postępy poczynione na polu syntezy związków anestetycznych, których budowa opiera się na układzie czynnym typu kokainy i alfa-eukainy. Również synteza związków o działaniu podobnym do morfiny, której nie udało się jeszcze zsyntetyzować, udowadniają zachowanie czynnego układu morfiny w takich substancjach, jak dolantyna i demerol. Te nowe preparaty mają być bardziej wartościowe od morfiny ze wzgl. na brak przykrych ubocznych własności morfiny, tj. przyzwyczajenia się pacjentów do tych leków.

W dziedzinie hormonów płciowych żeńskich i męskich, których budowa jest dobrze poznana i udowodniona drogą skomplikowanej syntezy, należy zanotować wielki sukces. Jest nim poznanie szeregu związków o daleko prostszej budowie i łatwiejszych do otrzymywania, pochodnych stilbestrolu (DST), trójfenyloetylenu. Związki te mają własności hormonów płciowych. Leczenie kretynizmu powodowanego niedostateczną czynnością tarczycy za pomocą tyroksyny jest powszechnie znane i niejednokrotnie zakrawa na cud. Wprowadzenie do lecznictwa pochodnych tiouracylu i metylo - tiouracylu dało wyborną broń w leczeniu schorzeń powodowanych nadczynnością tarczycy.

Nie można też pominąć w tym pobieżnym skrócie wzmianki o środkach owadobójczych w rodzaju DDT; zastosowane na wielką skalę przyczyniły się one walnie do zwalczania tyfusu i roznośników malarii, wszy i komarów.

W zakończeniu autorzy rzucają projekt prowadzenia badań nad otrzymaniem nowych środków leczniczych, opartych na sukcesach współczesnych. Zdaniem ich, badania powinny być prowadzone w następujących kierunkach:

I. Poznanie budowy i synteza związków naturalnych, które okazały się wartościowymi środkami leczniczymi w celu uczynienia ich bardziej dostępnymi. Te syntezy mogą mieć znaczenie praktyczne tylko wtedy, gdy będą proste i rozwiązalne technicznie;

1. Syntezy: penicyliny i innych antybiotyków.

2. Uproszczenie syntezy naturalnych hormonów, wychodząc z łatwodostępnych materiałów.

3. Wyjaśnienie budowy terapeutycznie ważnych alkaloidów i ich synteza.

4. Uproszczenie sposobów syntezy i nowe syntezy witamin.

II. Syntezy analogów naturalnych aktywnych związków i analogów fiziologicznie aktywnych sztucznych preparatów, ugruntowane systematycznie prowadzonymi badaniami fiziologicznego działania otrzymanych substancyj.

1. Synteza substancyj o uproszczonej budowie w porównaniu z substancjami występującymi w przyrodzie;

2. Synteza związków, odróżniających się od wyjściowych zamianą niektórych grup na izosteryczne, lub mające inną budowę przestrzenną.

III. Poznanie własności fizyko-chemicznych fiziologicznie aktywnych substancyj i ich analogów.

PRZEGLĄD ZAGRANICZNEJ PRASY TECHNICZNEJ

W. BRYTANIA

Produkcja acetonu

(F. P. Jones. „Ind. Chemist" XXII Nr. 225, 195, 1946.)

Przy otrzymywaniu acetonu metodą fermentacyjną z kukurudzy w Anglii stosuje się kulturę Bacillus clostrium acetobutylicum. W procesie tym otrzymuje się mieszaninę butanolu, acetonu i etanolu w stosunku 6 : 3 : 1. Stosowana kultura jest b. wrażliwa na infekcję i wymaga dużej staranności przy stosowaniu. Wydajność rozpuszczalników jest dość niska.

Ekstrahowanie z pomocą ciekłych rozpuszczalników obniża zużycie pary, ale trudno jest dobrać rozpuszczalnik, posiadający dostateczną selektywność i inne wymagane własności. W obecnym czasie prowadzone są

prace nad dobraniem mieszanego rozpuszczalnika, któryby odpowiadał stawianym wymaganiom.

Aceton otrzymuje się również w prostym procesie z alkoholu etylowego i acetylenu: mieszaninę C_2H_5OH lub C_2H_2 i pary wodnej przepuszcza się nad katalizatorem przy temp. kontrolowanej. **Przy pracy z alkoholem etylowym** katalizator zawiera tlenek żelaza, poddany chemicznej obróbce. Otrzymuje się go przez nasycenie rudy szwedzkiej wodorotlenkiem wapnia i zmieszanie z 30% roztw. kwasu octowego. Po wysuszeniu utworzonej pasty kawałki katalizatora **załadowuje się do rurowego konwertora.** Każdy reakcyjny agregat, składający się z czterech kolejno połączonych zbiorników zanurzony jest w kąpieli roztopionej soli (mieszanina KNO_3 i $NaNO_3$), zaopatrzonej w ogrzewanie elektryczne. Reakcja ze świeżym lub świeżo regenerowanym katalizatorem przebiega przy temperaturze ok. 470°, ale po każdych 12 godz. wymaga podwyższenia temperatury o 10° dla zachowania szybkości reakcji. Po upływie 48 godzin efektywność procesu szybko spada i przeprowadza się regenerację katalizatora. Ogólny okres pracy katalizatora wynosi 8-9 miesięcy.

Reakcja otrzymywania acetonu z acetylenu i pary wodnej może być przedstawiona przy pomocy równania:

$$2\,C_2H_2+3H_2O \longrightarrow CH_3COCH_3+2H_2+CO_2$$

Katalizator składa się z mieszaniny 25% tlenku żelaza i 75% tlenku cynku (nie zawierającego Pb). I w tym przypadku komora reakcyjna składa się **z rurek napełnionych katalizatorem,** które z zewnątrz znajdują się w kąpieli stopionych soli. Konwertor jest ogrzewany elektrycznie. Proces zachodzi przy tejże samej temperaturze, jak z alkoholem etylowym. Czas życia katalizatora znacznie mniejszy — zaledwie 200 godzin.

Otrzymywany przy acetylenowym procesie kondensat i ciecz ze skruberów zawierają uwodniony aceton i ślady kwasu octowego i aldehydu octowego. Dla wydzielenia **acetonu można stosować ekstrahowanie go ciekłymi rozpuszczalnikami** (np. niektórymi podstawionymi pochodnymi benzenu), **co znacznie obniża rozchód pary przy destylacji.**

Ciecz otrzymywana przy procesie acetylenowym zawiera 10% acetonu w porównaniu do 5% roztworu, otrzymywanego przy zastosowaniu alkoholu etylowego. Dla otrzymania 58 kg (1 kg-mola) acetonu z etanolu lub acetylenu wymagane są nast. ilości surowca:

Alkoholu etylowego teoretycznie	92	kg	wydajność acetonu
Alkoholu etylowego w rzeczywistości	106,7	kg	86%
Acetylenu teoretycznie	52,2	kg	wyd. acetonu
Acetylenu w rzeczywistości	61,2	kg	85%

E. T.

Nowe analgetyki grupy amidonu.

(z „Nature" May 17.1497)

Amidon, czyli dl-dwumetyloamino-4 : : 4-dwufenylohepta-5-on jest związkiem, który został otrzymany i zbadany w Hoechst, w fabryce I. G. w czasie drugiej wojny światowej.

Angielscy uczeni Thorp, Walton i Ofner w latach 1946 - 47 badali związki spokrewnione z amidonem. Otrzymywano je drogą kondensacji różnych chlorków amino-alkilowych z dwufenyloacetonitrylem, działając odczynnikami Grignarda, na powstałe w ten sposób zasadowe nitryle.

Związki były badane pod względem toksyczności, własności analgetycznych i działania paraliżującego czynności dróg oddechowych.

Okazało się, że w związkach, zawierających grupę 2-dwumetyloaminopropylową, optymalne własności analgetyczne ma keton etylowy. Związki o krótszym lub dłuższym łańcuchu działają znacznie słabiej.

Zmiany w zasadowym łańcuchu bocznym związków takich jak:

1-piperydyno-3 : 3-dwufenylopentan-4-onu i 1-piperydyno-3 : 3-dwufenyloheksan-4-onu powodują spadek własności analgetycznych. Najbardziej aktywny w tej grupie jest również keton etylowy.

$$CH_3 . CH(NMe_2)CH_2 . C(Fe_2)COC_2H_5$$

Amidon

H. B.

Produkcja witaminy C na skalę techniczną

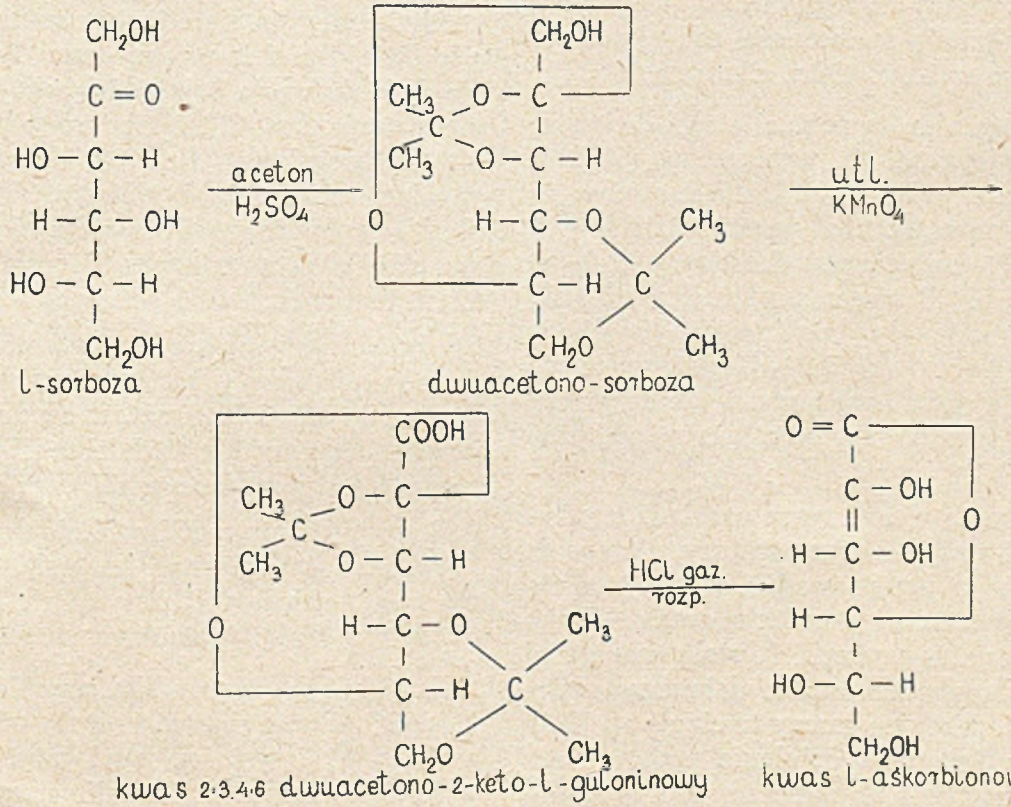
W numerze z marca 1947 r. angielskiego miesięcznika „The Industrial Chemist" ukazał się ciekawy artykuł, omawiający produkcję witaminy C w fabryce w Welwyn, należącej do koncernu Roche'a.

Fabrykę uruchomiono w r. 1938; produkcja jej rozwinęła się w czasie wojny oraz w okresie powojennym.

Przechodząc do streszczenia artykułu, należy najpierw przejrzeć reakcje, na których metoda się opiera. Są one naogół proste.

Produktem wyjściowym jest l - sorboza, otrzymywana z d - glukozy. Kondensuje się ją z acetonem dla otrzymania dwuacetonosorbozy, tę z kolei utlenia się na kwas dwuacetonoketo - l - guloninowy. Działając na ten kwas gazowym chlorowodorem otrzymuje się kwas askorbinowy. Otrzymany produkt surowy oczyszcza się drogą krystalizacji, odbarwiając jednocześnie węglem aktywnym.

Schemat reakcji:



Kondensacja na dwuacetonosorbozę przebiega w obecności H_2SO_4. Naczyniem reakcyjnym jest wyłożona ołowiem panew, o poj. około 3000 l, zamknięta, zaopatrzona w mieszadło oraz płaszcz do solanki chłodzącej. Ze względu na specjalnie niską, wymaganą w tym stadium reakcji temperaturę, solanka jest doprowadzana przez specjalny kompresor, a nie z ogólnego, centralnego systemu zaopatrywania.

Po reakcji nadmiar kwasu neutralizuje się sodą, a mieszaninę przelewa do stojącego poniżej panwi naczynia, gdzie oddziela się Na_2SO_4.

Regeneracja acetonu stanowi następny, b. ważny etap. Roztwór przepompowuje się do kotła ze stali szlachetnej. Ustawiony jest on wyżej, niż naczynie poprzednie. Odzyskany tu przez destylację aceton nie nadaje się jednak bezpośrednio do ponownego użytku. Należy go odwodnić do minimum 99,8% drogą rektyfikacji.

Stężony roztwór dwuacetonosorbozy zawiera jeszcze trochę acetonu razem z niepożądanymi produktami kondensacji. Domieszki te muszą być usunięte przed dalszą przeróbką. Roztwór spuszcza się do małego kotła i poddaje destylacji pod próżnią. Produkt

oczyszczony, pozostający w kotle, jest to gęsty syrop, zawierający jedno- i dwuacetonosorbozę. Należy usunąć jednoacetonosorbozę. Z rozcieńczonego wodą syropu ekstrahuje się dwuacetonopochodną. Jednoacetonopochodna pozostaje w warstwie wodnej. Rozpuszczalnik zostaje usunięty przez destylację pod próżnią. Pozostały syrop wolno krystalizuje. Destylacja jest dwustopniowa: pierwszy stopień prowadzi się pod ciśnieniem normalnym, drugi pod próżnią.

Jednoacetonosorboza jest zawracana do reakcji kondensacji po wyodrębnieniu jej z roztworu wodnego przez oddestylowanie wody w próżni.

Jednoacetonosorbozę zawraca się do reakcji, ponieważ kondensacja przebiega jedynie do stanu równowagi pomiędzy jedno- a dwucetonopochodną. Postępując więc w ten sposób, ograniczamy powstawanie niepożądanego produktu ubocznego w każdej szarży.

Utlenianie dwuacetonosorbozy na kwas keto - l - guloninowy przeprowadza się za pomocą nadmanganianu potasu. Reaktory są to naczynia o poj. około 3000 l, zaopatrzone w płaszcz wodny do regulowania temp. Reakcję prowadzi się w obecności sody kaustycznej, a więc w środowisku alkalicznym.

Nadmanganian w postaci stałej dodawany jest stopniowo, aż do wystąpienia różowego zabarwienia. Nadmiar alkalii usuwany jest przez przepuszczanie przez roztwór CO_2. Dwutlenek manganu oddzielany jest na filtrprasach. Przesącz zawierający sól sodową kwasu keto - l - guloninowego przechodzi do zbiornika. Osad MnO_2 po przemyciu wodą odrzuca się, a przesącz dołącza do przesączu głównego. Wszystko zatęża się pod próżnią.

Sól zawarta w roztworze rozkłada się dość łatwo pod wpływem temperatury, dlatego zatężanie należy przeprowadzić w możliwie niskiej temperaturze i w krótkim czasie. W użyciu są specjalne wyparki ze stali szlachetnej. Wyzyskano w nich bardzo dobrze naturalne prądy konwekcyjne, mamy tu ciągły ruch cieczy, poza tym czas działania podwyższonej temperatury jest zmniejszony do minimum i doskonale wykorzystane ciepło.

Następnym etapem jest otrzymywanie w nego kwasu z jego soli. Najpierw strąca się za pomocą chlorku wapnia powstałe przy poprzedniej reakcji jako produkt uboczny szczawiany. Po odstaniu ciecz z nad osadu dekantuje się, przelewa do wyłożonych szkłem naczyń, zaopatrzonych w płaszcz chłodzący (solanka). Dla strącenia kwasu guloninowego dodaje się H_2SO_4. Wydzielony kwas zostaje odwirowany w wirówce z wyłożeniem gumowym i przemyty wodą o temp. 0°C. Produkt suszy się w aluminiowej suszarce obrotowej, w strumieniu ciepłego powietrza.

Dla przeprowadzenia ostatniego etapu reakcji rozpuszcza się kwas guloninowy w specjalnym rozpuszczalniku, zawierającym głównie chloroform. Wśród mieszania zostaje wprowadzony strumień chlorowodoru. Kwas askorbinowy w miarę powstawania stopniowo wypada z roztworu. Po skończeniu reakcji odwirowuje się go w szczelnie zamkniętej, posrebrzanej wirówce, środkiem sączącym jest tu tkanina szklana, ochroniona srebrną siatką. HCl, potrzebny do reakcji, wytwarzany jest w specjalnym generatorze za pomocą H_2SO_4, i suszony stężonym H_2SO_4 w rodzaju skrubera w przeciwprądzie.

Otrzymany surowy kwas askorbinowy zawiera około 96% czystego produktu. Oczyszczanie zaczyna się od rozpuszczenia możliwie dużej ilości kwasu w danej ilości wody. Po dodaniu węgla odbarwiającego przetłacza się strumieniem CO_2 przez wieże filtracyjne z masą ceramiczną. Roztwór zbiera się w naczyniach chłodzonych solanką. Po wykrystalizowaniu kwas odwirowuje się, przemywa alkoholem metylowym i suszy w suszarniach tacowych.

Ługi macierzyste zawierają około 20% kwasu askorbinowego, który oczywiście trzeba jeszcze wydobyć. Ługi zatęża się pod próżnią, oziębia i odwirowuje wydzielony kwas. Operacja ta jest powtarzana kilkakrotnie.

Ze względu na możliwość cieplną produktów ważna jest ogromnie kontrola temperatury, tym względem tłumaczy się też użycie płaszczy z krążącą solanką zamiast wężownic.

Zatężanie roztworów dla zapobieżenia rozkładowi odbywa się pod próżnią. Ważne jest zachowanie czystości, stąd użycie naczyń wykładanych szkłem i emaliowanych.

Ze względu na łatwą zapalność stosowanych rozpuszczalników zachowano specjalne ostrożności przy instalacjach elektrycznych, poza tym zbiorniki rozpuszczalników są odpo-

wiednio zabezpieczone. Fabryka rozporządza także specjalnym automatycznym systemem gaśnic z CO_2.

Parę i solankę doprowadza się z centralnych stacji podziemnymi przewodami.

Każdą z sekcji oddzielnie można wyłączyć z ruchu i pozostanie to bez wpływu na ogólny bieg pracy.

Bieg produkcji jest przez cały czas kontrolowany przez system specjalnych przyrządów pomiarowych. **H. B.**

CZECHOSŁOWACJA

Środki owadobójcze

Mirosław Zikmund („Chemickie Zvesti" 9—10 (1947) 310) podaje dobrze opracowany przegląd zdobyczy na polu badań substancyj owadobójczych i odpędzających insekty. Ta ostatnia grupa związków ma doniosłe znaczenie (co zostało potwierdzone w czasie ostatniej wojny). Jeśli weźmie się pod uwagę ilość ludzi ginących choćby z powodu malarii, to cyfry zestawień są zastraszające. Na wielką skalę w ostatniej wojnie stosowano w praktyce preparaty odpędzające komary i inne owady. Do takich preparatów należał NMR-I -448, który składał się w 70% z 2-fenylo-cykloheksanolu i, 30% 2-cykloheksyl - cykloheksanolu. Stosowany wprost na skórę ludzką, odpędza komary i inne owady na przeciąg kilku godzin. Drugim preparatem był NMR-I-201 składał się on w 70% z 2-fenylcykloheksanolu i 30% 1,2,3,4-tetrahydro-2 naftolu; jednak ten ostatni produkt podrażnia po pewnym czasie skórę i jest mniej aktywny. Aktywność preparatów odpędzających mierzy się w stosunku do standartu, jakim jest olejek citronelowy (=100), wyżej wymienione preparaty miały aktywność 500 — 590 i czas działania 6—7 godzin. Ciekawym faktem było stwierdzenie uaktywniania substancyj odpędzających przez dodatek ZnO np. w wypadku p-izopropyl-fenyletanolu. Podobny wpływ ZnO obserwowano w wypadku często używanej mieszaniny: 36 cz wagowych estru metylowego kw. ftalowego i 9 cz. wag. 2-etyl-1,3-heksandiolu, do których dodano 3 cz. stearynianu wapnia jako stabilizatora. Niewygodną stroną substancyj odpędzających owady jest ich skomplikowana synteza i fakt, że nie mogą one zabijać owadów podobnie jak to czyni DDT, 666 itp.

Niektórzy badacze amerykańscy usiłowali związać aktywność trucizn kontaktowych owadów z momentem dipolowym cząsteczki związku chemicznego, wyniki osiągnięte nie zostały narazie ogłoszone.

Na pierwsze miejsce wśród trucizn kontaktowych wysuwa się DDT, mimo, że nie jest on tak nieszkodliwy dla ciepło krwistych jak to poprzednio sądzono; oraz 666 (gammaheksane), który pod niejednym względem przewyższa DDT. Niemcy stosowali w ostatniej wojnie również własny środek owadobójczy pod nazwą „Lauseto-Neu": jest to; p-chlorfenyl - chlorometyl - sulfon, który podług niektórych badaczy amerykańskich jest aktywniejszy od DDT.

Z 6000 związków znanych i syntetyzowanych specjalnie w celu stosowania ich jako środków owadobójczych uznanie znalazło tylko 20. Jako test aktywności tych związków przy badaniach były używane larwy moskitów Anopheles quadrimaculatus.

Z. Eck.

Sztuczne izotopy radioaktywne

V. Santholzer („Chemickie Listy" 42 (1948) 14 — 6 oraz 40 — 3) w obszernym artykule pt. „Sztuczne radioaktywne izotopy otrzymywane w atomowym reaktorze" omawia stan obecnej produkcji tej nowej gałęzi przemysłu, na podstawie katalogu wydanego przez Komisję Energii Atomowej („Radioizotopes for International Distribution, Catalogue and Price List" September 1947 Oak Ridge (Tennessee). W ogólności znamy dziś ca 100 izotopów pierwiastków mających radioaktywne własności. Niżej podana tablica podaje pewne cechy charakterystyczne niektórych z nich.

Tablica własności niektórych radioaktywnych izotopów pierwiastków.

Nazwa radio-izotopu	Znak chem.	Cząsteczki emitowane	Okres półtrwania	Zastosowanie praktyczne i forma handlowa
Antymon	Sb122	beta, gamma	2,8 dni	Stosowany w badaniach chorób wenerycznych i pasożytniczych, w formie związków
	Sb124	beta, gamma	60 dni	
	Sb125	beta, gamma	2,7 lat	
Arsen	As76	beta	26,8 h	Badanie środków leczniczych i owadobójczych
	As77	beta	40 h	
Argon	Ar37	beta	34 dni	Studium procesów oddychania
Brom	BrS2	beta, gamma	34 h	W celu poznania działania środków leczniczych zawier. Br w swoim składzie
Wapń	Ca45	beta	180 dni	Tworzenie się kości, zębów, rachityzm i choroby kości
Węgiel	C14	beta	5100 lat	Mechanizm działania subst. rakotwórczych, fotosynteza, procesy biologiczne. BaC $^{14}O_3$.
Chlor	Cl36	beta, gamma	1 milion lat	Problemy utylizacji Cl w organiźmie ludzkim
Jod	J131	beta, gamma	8 dni	Terapia schorzeń tarczycy i raka tarczycy. Czysty J^{131}.
Fosfór	P32	beta	14,3 dni	Badania metabolizmu tłuszczu i protein, tworzenie się kości i zębów. Przeciw białaczce użycie jako $Na_2HP^{34}O_4$.
Siarka	S35	beta	87 dni	Aminokwasy siarkowe i białka, działanie penicyliny w ustroju i środków leczniczych zawierających S w swoim składzie.
Miedź	Cu64	elektr., gamma	12,8 h	Badania botaniczne
Kobalt	Co60	beta, gamma	5,3 lat	Standart do cechowania liczników Geigera.
Srebro	Ag110	beta, gamma	225 dni	Terapia promieniowaniem gamma
	Ag111	beta	7,5 "	
Sód	Na24	beta, gamma	14,8 h	Przemiany ciał płynnych, niedomogi serca specjalne, krwiobieg
Potas	K42	beta, gamma	12,4 h	Badanie chorób układu nerwowego
Rtęć	Hg195	beta, gamma	64 i 25 h	Badanie działania środków leczniczych zaw. Hg
	Hg205	beta, gamma	5 sek.	
	Hg203	beta, gamma	51,5 dni	
Żelazo	Fe59	beta, gamma	44 dni	Studia krwi, procesów i metalurgii stali oraz jej własności mechanicznych
	Fe55	beta, gamma	4 lata	

Wyżej wymienione radioaktywne izotopy mają duże znaczenie naukowe gdyż są używane jako substancje „znaczące" przy rozwiązywaniu licznych zagadnień naukowych. „Wskaźników" tych używa się w badaniach biologicznych, biochemicznych, analitycznych, przy rozwiązywaniu ważnych problemów chemoterapii, rolnictwa, hutnictwa itp.

Naznaczone takimi atomami związki chemiczne mogą być śledzone za pomocą liczników Geigera np. w organizmach żywych.

Z. Eck.

SZWAJCARIA

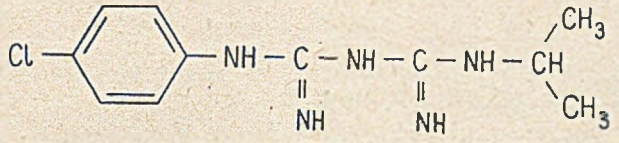
Paludryna — nowy środek przeciwko malarii

(„Schweizerische Apotheker Zeitung" Nr 4/1947).

Ostatni okres rozwoju chemii środków leczniczych odznacza się szeregiem odkryć z dziedziny antybiotyków.

W jesieni 1945 roku wynaleziono w Wielkiej Brytanii nowy środek antymalaryczny — „Paludrynę".

Paludryna, w odróżnieniu od dotychczas stosowanych preparatów Atebryny i Plasmochiny, nie jest ani akrydyną, ani pochodną chinoliny, lecz związkiem dwuguanidynowym o wzorze:



N_1-p-chlorofenylo N_5isopropylodwuguanidyna

Chociaż, jak zaznaczono wyżej z punktu widzenia budowy zupełnie się różni od dotychczas używanych leków, jednak pewne jej cechy chemiczne przypominają Atebrynę, czyli Mepakrynę. Obydwie substancje są pochodnymi chlorowymi, obydwie posiadają grupę alkilową, powiązane z azotem i są silnymi zasadami, dającymi z kwasami trwałe sole.

Badania nad nowym środkiem chemoterapeutycznym przeciwko malarii rozpoczęto od badania pochodnych pirymidynowych, przechodząc następnie do pochodnych guanidyny. Curd, Rose i Davey, po zbadaniu wielkiej liczby odpowiednich związków, doszli do odkrycia preparatu nr. 4888, czyli Paludryny.

Preparat odrazu wypróbowano klinicznie — próby wypadły bardzo dobrze. Dużym plusem nowego preparatu jest większy zakres terapeutyczny od dotychczas stosowanych preparatów. Pozatem, ze względu na swoją niską toksyczność w przeciwieństwie do Plasmochiny, może być Paludryna stosowana jako środek profilaktyczny.

H. B.

Sulfochloroamidy

(Schweizerische Apotheker Zeitung, 85, 51. Dissertation ETH, Zürich 1946, Werner Angst).

Sulfochloroamidy mogą bardzo łatwo odszczepiać chlor, stąd też można je nazwać jak gdyby organicznymi podchlorynami. Zawartość chloru aktywnego, czyli takiego, który wydziela się z danej substancji po zakwaszeniu kwasem solnym, jest w związkach tych mniejsza niż w rzeczywistych podchlorynach, ze względu na stosunkowo duży ciężar cząsteczkowy. Racjonalnym byłoby więc otrzymanie substancji o większych procentowo zawartościach chloru aktywnego, niż dotychczas używane praparaty.

Można to osiągnąć dwiema drogami:

1) przez zwiększenie liczby grup posiadających chlor aktywny;

2) przez zmniejszenie balastu organicznego.

W grupie pierwszej mamy np. syntezę dwuchloroaminy, która jednak ze względu na nierozpuszczalność w wodzie nie może być stosowana w terapii. Przez wprowadzenie znów większej liczby grup sulfochloroamidowych do pierścienia otrzymujemy produkty, które posiadają zbyt dużą rozpuszczalność.

Druga droga jest nowa. Synteza alkilosulfochloroamidów jak dotąd nie dała wyników zadawalających.

Poniżej podajemy parę przykładów procentowej zawartości chloru aktywnego w arylo — i alkilosulfochloroamidach.

Pochodna	Zawartość chloru aktywnego w % %		
	Dwuchlorki RSO_2NCl_2	Sole sodowe suche RSO_2NNaCl	Sole sodowe uwodnione
benzenowa	62,8	33,3	26,5
toulenowa	59,2	31,2	25,2
metylowa	86,5	26,8	34,5
etylowa	79,8	42,7	35,2

Wykazano pozatem, że specjalnie alkilosulfochloroamidy działają silnie na zmniejszenie napięcia powierzchniowego; działanie to przybiera na sile wraz ze wzrostem długości reszty hydrofobowej.

Ciekawym zagadnieniem, do tej pory nierozwiązanym jest, czy sulfochloroamidy odznaczające się tą własnością mają inne działanie farmakologiczne, niż stosowane dotychczas arylosulfochloroamidy.

H. B.

Nowy chemoterapeutyk — nitrozofuran

(„Schweizerische Apotheker Zeitung" 85,48 J. Americ. med. Assoc. 134,21 (1947).

Nitrofurazon jest to 5 - nitro - 2 - furaldehydosemikarbazon, czyli podstawiona pochodna furanu. Związek ten posiada jednocześnie własności bakteriobójcze i bakteriostatyczne. Skuteczny jest in vitro i in vivo przeciwko dużej ilości bakterii gramododatnich i gramoujemnych. Używać go można przy ranach, infekcjach skórnych itp. Jest czynny nawet tam, gdzie zawodzi działanie sulfanilamidów, penicyliny i streptomycyny.

H. B.

Związki antihistaminowe

Związki antihistaminowe. P. Viaud „Chimia" Vol. 9. (1947) 180-1. Histamina zastrzyknięta podskórnie należy do silnie działających trucizn. Podobieństwo zatrucia histaminowego do szoku anafilaktycznego i allergicznego, nasunęło myśl zastosowania substancyj znoszących działanie histaminy, jako ogólnych środków leczniczych różnorodnych objawów allergicznych chorób.

D. Bovet z Instytutu Pasteura udowodnił swoim preparatem 929 F, że substancje antihistaminowe mogą istnieć: (str. 187, I)

Preparat ten znosił działanie toksyczne dawki histaminy pięciokrotnie wyższej od śmiertelnej u świnek morskich. Stosowano go w ilości 20 mg na kg wagi świnki morskiej.

Jeszcze bardziej aktywnym był preparat 1 571 F, posiadający podwójną moc antihistaminową. Obu tych preparatów nie można było w praktyce stosować ze względu na małą rozpiętość między dawką leczniczą, a trującą.

W 1940 r. za zgodą Instytutu Pasteura dalszym opracowywaniem tego zagadnienia zajęła się firma Rhône-Pulenc; chemicy tej firmy syntetyzowali cały szereg nowych substancyj. Jako punkt wyjściowy posłużyła budowa preparatu 1 571 F, wzgl. związki ogólnej budowy:

$$Ar - \overset{\overset{R}{|}}{N} - (CH_2)_n - NX_2$$

W związkach tych systematycznie zmieniano R,X i n, resztę arylową także zmieniano. Okazało się, że dla osiągnięcia dostatecznego działania przeciwhistaminowego n = 2 jest konieczne, ale nie wystarczające, odnosi się to także do X = CH_3. Decydujące znaczenie ma dobór R. W szeregu alifatycznym optimum leży przy długości łańcucha od 3 do 5 węgli: działanie tego układu zostaje jednak zdystansowane przez zastąpienie grupą benzylową. W ten sposób otrzymano preparat Nr. 2 339 RP o budowie:

$$C_6H_5—\overset{\overset{CH_2CH_2—N(CH_3)_2}{|}}{N}—CH_2—C_6H_5$$

„Antergan"

Preparat ten oddano po wypróbowaniu klinicznym do handlu; po pewnym czasie musiano go jednak wycofać ze wzgl. na niepożądane uboczne działania.

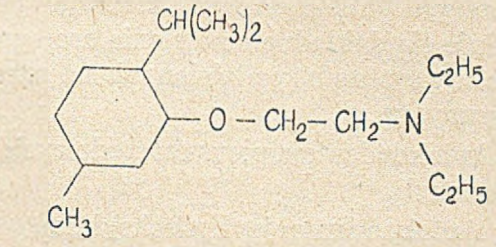
To zmusiło firmę do dalszych badań i poszukiwań. Zmieniono wtedy resztę arylową na heterocykliczną. Pirydynowe pochodne wykazały się dobrymi własnościami. W ten sposób powstała: dwuetylamino-etyl-p-oksy - benzylo - alfa - aminopirydyna o wzorze: (str. 187, II).

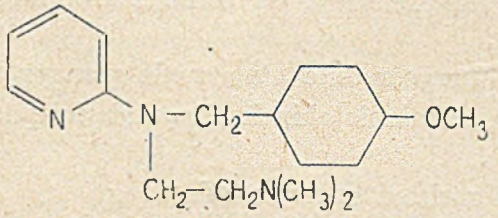
Z drugiej strony przy poszukiwaniu nowych środków antimalarycznych znaleziono pochodne fenotiazinowe o własnościach antiallergicznych.

Dawniej zwalczano allergię hypnozą, środkami podniecającymi, wzgl. wywoływano

za pomocą sztucznych środków lekkie napady szoku, które miały pacjenta przygotować do znoszenia ciężkich napadów.

I





II

„Neoantergan"

Opierając się na zjawisku podnoszenia się zwierciadła histaminy we krwi w czasie stanów allergicznych i na tym, że histamina stosowana doustnie zostaje w układzie jelitowym niszczona, firma Bayer próbowała zastosować wyodrębniony ferment kiszkowy, niszczący histaminę, do zastrzyków dożylnych. Niestety sposób ten okazał się zupełnie bezwartościowy w praktyce.

Wyżej opisane sztuczne środki antihistaminowe nie działają niszcząco na histaminę, odwrotnie stwierdzono przy ich stosowaniu podniesienie się poziomu histaminy we krwi leczonego. Nie działają one również immunizująco, tylko mają pewne czasowo ograniczone działanie.

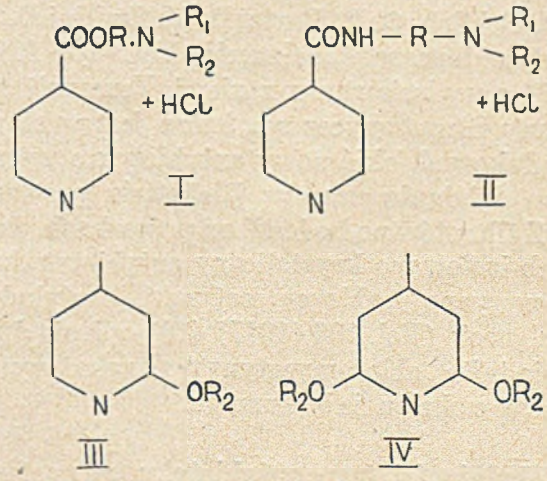
W wypadkach czystych zatruć histaminowych i w większości przypadków allergicznych dają one doskonałe wyniki. Natomiast w wypadku astmy działają one w 1/3 przypadków dając bardzo dobre rezultaty, w $^1/_3$ przypadków wyraźną poprawę, zaś w pozostałych są bezskuteczne.

Z. Eck.

Własności znieczulające pochodnych pirydyny

(„Chimia" 8(1947)171 cytat z Helv. chim. acta 30(1947)507-19) Pochodne kwasu pirydyno - 4 - karbonowego mają własności lokalno - anestetyczne wyższe od Nowokainy, czy kokainy, lecz równocześnie silnie drażnią naskórek, tak, że o ich klinicznym zastosowaniu nie może być mowy.

Ester kwasu pirydyno - 4 - karbonowego jest nieczynny (I), natomiast pochodne amidu (II) zaczynają wykazywać słabe własności miejscowo znieczulające. Wprowadzenie grupy alkoksy do pierścienia pirydynowego (III) potęguje działanie anestezyjne układu, tak u estru (I) i jak i u amidu (II). Jeszcze wyższą aktywność posiadają pochodne 2,6-dwu-alkoksy (IV).



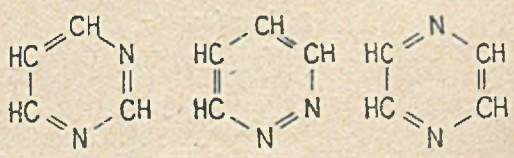
Z. Eck.

U. S. A.

Chemia pirazyn

Pierścień pirazynowy jest jedną z możliwych kombinacji, jakie istnieją przy tworzeniu sześcioczłonowego pierścienia heterocyklicznego z dwóch atomów azotu i czterech atomów węgla.

Zainteresowanie grupą pirazyn wzrastało wraz z rozwojem chemoterapii. Np. pomie-



pirymidyna pirydazyna pirazyna

waż znano kliniczne zastosowania sulfopirydyny, sulfotiazolu i sulfodiazyny, zaczęto badać pod tym względem sulfopirazynę i jej pochodne.

Badania nad poprawą działania anestetyków typu prokainy doprowadziły do syntezy estru dwuetyloaminoetylowego kwasu 2-amino-3-pirazoinowego. Ester taki kwasu 2-amino-5-pirazinoinowego, który byłby bardziej zbliżony do prokainy, nie został otrzymany ze względu na wielkie trudności przy syntezie.

Amidopirazyny zostały opatentowane przez Mercka w r. 1946 jako najbardziej wartościowe analeptyki.

Pierścień pirazynowy występuje także w riboflawinie, czyli witaminie B_2.

W „Chemical Reviews" z kwietnia 1947 r. znajduje się artykuł Irvinga Kremsa i Paula Spoerri, w którym autorzy starają się podać w usystematyzowany sposób całość wiadomości z zakresu chemii nieskondensowanych pirazyn wg. nowoczesnych poglądów.

W artykule oprócz zasadniczej nomeklatury i zarysu historycznego rozwoju badań, znajduje się dokładne omówienie szeregu metod otrzymywania, podzielonych na zasadnicze grupy, np.:

1) Autokondesacja pierwszorzędowych aminokarbonyli,

2) Autokondensacja hydroksyimin,

3) Kondensacja dwuamin z dwukarbonylami,

a) bezpośrednie utworzenie pirazyn,

b) utlenianie chinoksaliny lub jej pochodnych,

c) rozkład lumazyn itd.

Omówione są też syntezy biologiczne, oraz własności i zasadnicze reakcje.

H. B.

Chloromycetyna — nowy antybiotyk

J. Erhlich, Q. R. Bartz, R. M. Smith i D. A. Joslyn donoszą („Science" Vol. 106(1947) 417) o wyizolowaniu z ziemi Venezueli odmiany Streptomyces sp., która jest w stanie produkować jakiś nowy antybiotyk o wyraźnym działaniu przeciw Rickettsia prowazeki. Z filtratów po hodowli na pożywkach płynnych izolowano krystaliczny antybiotyk, który nazwano „chloromycetyną". Artykuł w „Science" (Vol. 106 (1947) 418) opisuje działanie tejże „chloromycetyny" na zakażony tyfusem embrion jaja kurzego.

Wydajności tego antybiotyku są następujące:

Objętość płynu fermentowanego	Użyte naczynia	Wydajność mikro gram/ccm
100 ccm	Erlenmeyerki (500 ccm)	55
18 l	Szklany fermentator (30 l)	85
100 gal (450 l)	Obrotowa kadź ferment. aluminiowa (200 gal=900l)	49

Wyselekcjonowany mikroorganizm produkuje antybiotyk chloromycetynę w kulturze podpłynowej przy przewietrzaniu. Jako pożywki używano w badaniach roztworów zawierających:

1,0% maltozy
0,5% „Bacto" (hydrolizat kazeinowy)
0,5% alkoholu
0,5% NaCl

Antybiotyk wyodrębniano z filtrowanej pożywki przez ekstrakcję octanem etylowym, który następnie oddestylowano w próżni.

Z pozostałości wydzielano antybiotyk, ekstrahując go eterem etylowym i absorbując go na kolumnie z Al_2O_3. Zaadsorbowany produkt eulowano z kolumny wodą i otrzymany roztwór wodny ekstrahowano ponownie za pomocą eteru naftowego. Pozostały roztwór wodny zagęszczano w próżni; podczas zagęszczania antybiotyk zaczynał krystalizować.

Po kilkakrotnej rekrystalizacji (z dwuchlorometanu, dwuchloroetanu, dwuchloroetylenu i ostatecznie z mieszaniny eteru z eterem naftowym) otrzymano w rezultacie bezbarwne igły o p. t. 149,7 — 150,7°C (korygowany), $(alfa)^{20}D$ = 25,5° (octan etylowy).

Analiza chemiczna wykazała skład:

C 41,11%, H 3,89%, N 8,60%, Cl 21,71%

Wykryty chlor nie był chlorem jonowym!!

Produkt otrzymany jest unikatem wśród antybiotyków ze względu na zawartość w nim chloru niejonowego i azotu. Rozpuszcza się w wodzie ca 2,5 mg/ccm w temp. 25°C, bardzo dobrze rozpuszcza się w metanolu, etanolu, butanolu, propylenglikolu i acetonie.

Jest bardzo trwały w temperaturze pokojowej; pięcio godzinne gotowanie w wodzie destylowanej nie wywołuje w nim żadnych zmian. Trwałość przy pH w granicach 2 — 9 wynosi 24 godziny.

Chloromycetyna działa na niektóre drobnoustroje gramo-ujemne, aktywność jej oznaczono turbidymetrycznie.

Odmiana drobnoustrojów	mikro gram./ccm	Powstrzymanie rozwoju w %
Brucella abortus . . .	2.0	100
Escherichia coli	0,33	50
Klebsiella pneumoniae .	0.33	50
Mycobacterium tuberculosis (H 37 Rv) . . .	12.5	100
Proteus sp.	0.33	50
Solmonela schottmuelleri	0,33	50
Shigella paradysenteriae (Sonne)	0.2	50
Staphylococcus aureus .	1.0	50

Krystaliczny produkt ma wyraźne działanie chemoterapeutyczne przeciw Rickiettsia prowazeki i silniejszą aktywność przy użyciu na myszach aniżeli streptomycyna. **Z. Eck.**

Penicylina handlowa

Henry Fischbach, T. E. Eble i J. Levine donoszą („Science" Vol. 106 (1947) 373) o wykryciu czynnika aktywnego, zawartego w handlowej penicylinie, który okazał się produktem znanym od dawna i syntetyzowanym przez Kostaneckiego, Czaplickiego i Lampego (Czaplicki, Kostanecki i Lampe; Ber. 42 (1909) 827). Jest to kwas orto-oksyfenylooctowy, został on wyodrębniony przez autorów za pomocą chromatograficznej absorbcji.

Surową penicylinę ekstrahowano z wodnego roztworu buforu o pH=2 eterem, w temp. pokojowej. Eterowy ekstrakt odparowywano do sucha, inaktywując równocześnie ślady penicyliny. Pozostałość rozpuszczano w chloroformie i chromatograficznie adsorbowano na kwasie krzemowym z dodatkiem 20% buforu pH = 3,6 (fosforanowo - potasowy). Powstaje kilka barwnych i bezbarwnych stref na kolumnie. Z frakcji 9 — 12 wyodrębniono produkt, który dawał barwną reakcję z $FeCl_3$ (fioletowe zabarw.), produkt ten ma: p. t. 149 — 150°C, tworzy ester metylowy o p. t. 71 — 71,5°C i eter metylowy o p. t. 124°C.

Otrzymany syntetycznie kwas orto-oksy - fenylooctowy miał identyczne własności.

Prowadzi się dalsze studia nad zawartością czynnego składnika we frakcji 3. Ostatecznych konkluzyj o wartości kwasu oksyfenylooctowego i wpływie tego czynnika na zachowanie się penicyliny we krwi nie można było wyciągnąć.

Z. Eck.

Barwne reakcje sulfamidów

„Science" Vol. 106 (1947) 426.

P. J. Bandelin w artykule swym omawia ciekawe wyniki, otrzymane przy zastosowaniu soli sodowej 4-sulfo-beta-naftochinonu do wykrywania i identyfikacji sulfamidów. Substancja ta daje w wodnych roztworach barwne reakcje z suspensjami sulfamidów.

Wykonanie reakcji: 100 mg badanego sulfamidu suspenduje się w 5 ccm wody destylowanej; do tej zawiesiny w próbówce dodaje się 1 ccm 0,5% roztworu soli sodowej 4-sulfo - beta-naftochinonu. Tworzenie się zabarwienia obserwuje się przez przeciąg 1 minuty

i następnie po uływie 5 minut. Niejednokrotnie dodatek 5ccm 10% roztworu NH_4OH daje potwierdzenie wyniku reakcji i możliwość rozstrzygnięcia.

tylopochodnych sulfamidów, gdyż te ostatnie nie dają reakcji z 4-sulfo-beta-naftochinonem, podobnie jak sulfasukcydyna (zablokowana grupa aminowa). Jeśli chodzi o wtórne rea-

Załączona tabela podaje wyniki badań:

Składnik	Zabarwienie		
	po 1 minucie	po 5 minutach	po dodaniu NH_4OH
Sulfanilamid: powstaje trwała jaskrawo oranżowa suspensja w przeciągu 30 sekund.	jaskrawy oranż	jaskrawy oranż	
Sulfatiazole: ostra zmiana barw od żółtej, po przez oranż do ceglasto - czerwonej w 2-3 minutach, a w końcu trwały ciemno - purpurowy.	ciemny oranż	ciemno — purpurowy	
Sulfadiazyna: bardzo wolna zmiana od cytrynowo - żółtej.	wyraźnie — żółte	oranżowo-żółte	Klarowny, ciemno-brązowy roztwór zmieniający się w szmaragdowo-zielony: trwa kilka godzin
Sulfamerazyna: ostra zmiana od cytrynowo-żółtej do oranżowo żółtej. (Nie tak szybko zachodzi jak u sulfanilamidu i jaśniejszy odcień oranżu)	oranżowe	oranżowe	Ciemno-oranżowy, przechodzący w klarowny ciemno - brązowy roztwór trwa kilka godzin
Sulfasukcydyna: trwała cytrynowo-żółta	żółte	żółte	
Sulfaguanidyna: ostra zmiana od żółtej do stałej jaskrawo-szkarłatnej w przeciągu 30 sekund.	szkarłatne	szkarłatne	Klarowny brązowy roztwór
Sulfapirydyna: reaguje wolno poprzez żółcień do oranżu.	oranż	szkarłat	Brązowy roztwór ostro przechodzący w szmaragdowo-zielony.

Uwagi:

W Laboratorium Badawczym Zakładów Chemicznych L. Spiess i Syn, kontrolowano wyniki pracy P. J. Bandelina. Chcemy zwrócić uwagę na niespecyficzność tej reakcji, jest ona ogólnie stosowana do wykrywania wolnych grup aminowych, a odczynnik ten jest znany pod nazwą „reaktywu Follina". Tak samo reaguje z nim np. kwas sulfanilowy, alfa-aminopirydyna itp. dając tylko barwne roztwory (czerwone). Niemniej jednak, reakcją tą można się posługiwać w wielu wypadkach, tak np. potwierdzono nią zafałszowanie kofeiny sulfanilamidem, dobre wyniki daje ona przy śledzeniu postępu zmydlenia acekcje barwne po dodaniu amoniaku, to stwierdzono rozbieżność z danymi P. J. Bandelina; mianowicie „Dagenan" (Sulfapirydyna) nie daje po zadaniu mieszaniny reakcyjnej amoniakiem „szmaragdowo-zielonego" roztworu lecz brązowy z odcieniem zielonawym. Naogół jednak wyniki są zgodne, reakcja łatwa do wykonania i efektowna. Zbadano reakcje następujących sulfamidów: sulfanilamidu, sulfaguanidyny, acetylosulfaguanidyny, sulfadiazyny z grupą oksy w położeniu 4, sulfapirydyny i jej acetylopochodnej, sulfatiazolu.

Stosowano sól sodową, 4-sulfo-beta-naftochinonu jako preparat własnej produkcji, oraz oryginalny odczynnik Follina Mercka.

Z. Eck.

Z. S. R. R.

Polimeryzacja metakrylanu metylu

(„Westnik Ak. Nauk" Z.S.R.R. 5,100 (1947) Oddział Nauk Chemicznych).

Prof. L. F. Wereszczagin, W. A. Derewickaja i Z. A. Rogozin w Instytucie Chemii Organicznej ukończyli badania procesu polimeryzacji metakrylanu metylu pod wysokimi ciśnieniami. Proces polimeryzacji nienasyconych związków może być aktywowany działaniem różnych czynników. Najczęściej stosowano dotąd takie czynniki, przyśpieszające proces polimeryzacji, jak katalizatory (polimeryzacja katalityczna), temperatura (polimeryzacja termiczna), światło (fotopolimeryzacja). Aktywacja procesu możliwa jest jednak i innymi metodami, z których najbardziej ciekawą z punktu widzenia naukowego i technicznego jest polimeryzacja pod wysokimi ciśnieniami. W ostatnich czasach metoda ta (przy ciśnieniach powyżej 1000 atm.) została wprowadzona w przemyśle.

Polietylen (politen), jeden z wysoko - gatunkowych materiałów izolacyjnych można otrzymać tylko pod ciśnieniem 1200 — 2000 atm.

Zbadanie polimeryzacji estru metylowego kwasu metakrylowego pod b. wysokimi ciśnieniami było niewątpliwie ciekawe. Zostało ono przeprowadzone w Laboratorium wysokich ciśnień Instytutu Chemii Organicznej Ak. Nauk ZSRR (wspólnie z katedrą Włókna Sztucznego Instytutu Tekstylnego). Badania przeprowadzono przy zmianie ciśnienia od 100 do 5000 atm. i w granicach temperatur 50 — 200°C w obecności tlenu powietrza. Stwierdzono, że zwiększenie ciśnienia znacznie przyspiesza proces polimeryzacji.

Tak np. przy zwiększeniu ciśnienia z 500 do 5000 atm. wydajność polimeru przy pozostałych niezmienionych warunkach zwiększa się 10 — 15 razy. Podniesienie ciśnienia prowadzi jednocześnie do zwiększenia stopnia polimeryzacji otrzymanego polimeru.

Ten na pierwszy rzut oka nieoczekiwany fakt można wyjaśnić wg autorów dwoma przyczynami: albo zwiększeniem ciężaru cząsteczkowego polimeru przy powiększeniu procentu przereagowania monomeru (wyjściowego produktu), lub zmianą stosunku szybkości oddzielnych stadiów procesu łańcuchowej polimeryzacji (w szczególności obniżeniem prawdopodobieństwa obrywania się rosnącego łańcucha przy b. wysokich ciśnieniach).

Jednoczesne zwiększenie szybkości polimeryzacji i ciężaru cząsteczkowego polimeru przy podwyższeniu ciśnienia w procesie polimeryzacji jest najbardziej charakterystyczną i zasadniczą cechą metody polimeryzacji metakrylanu metylu pod b. wysokimi ciśnieniami.

W badaniach tych stwierdzono, że przy jednakowej szybkości polimeryzacji ciężar cząsteczkowy polimerów, otrzymywanych pod b. wysokimi ciśnieniami był 4 — 5 razy większy, niż przy polimeryzacji katalitycznej.

Frakcjonowanie i oznaczenie ciężarów cząsteczkowych różnych frakcji polimetakrylanów metylu (przeprowadzone przez prof. Rutowskiego) wykazały, że polimetakrylan metylu, otrzymany pod ciśnieniem 3000 atm. przy temp. 100°C, posiada 63,6% frakcji o ciężarze cząsteczkowym 1945000; długość cząsteczki przy tym dochodzi prawie do 0,001 mm. 13,8% o ciężarze cząsteczkowym 1710000; 6,5% o c. cząsteczkowym 1240000.

Dla porównania podano dane dla polimetakrylanu metylu, otrzymanego przy pomocy polimeryzacji w emulsji (pod ciśnieniem atmosferycznym). Posiada on 22,3% frakcji o ciężarze cząsteczkowym 840000, 11,1% o ciężarze cząsteczkowym 665000 i 41,8% o ciężarze cząsteczkowym 390000 (pozostała frakcja, tak jak i w pierwszym wypadku, o b. niskim ciężarze cząsteczkowym).

W przemyśle dla otrzymania szkła organicznego o wyższym ciężarze cząsteczkowym (rzędu 2.000.000) proces polimeryzacji metakrylanu metylu prowadzi się pod ciśnieniem atmosferycznym w ciągu 60 — 80 go-

dzin. W tym wypadku produkt zawiera 5,7% frakcji o ciężarze cząsteczkowym 2.070.000, 46,2% o c. cząsteczkowym 1.980.000, 11,7% o c. cząstecz. 1.940.000, 16,2% o c. cząsteczk. 1.710.000.

Tym sposobem przy b. wysokich ciśnieniach można otrzymywać bardziej monodyspersyjne polimery.

W obecnym czasie autorzy badają możliwości wprowadzenia ciągłej przemysłowej metody szybkiej polimeryzacji metakrylanu metylu pod ciśnieniem 3000 — 5000 atm.

Uwodornianie winyloacetylenowych związków

A. L. Klebańskij, L. D. Popow i N. J. Cukerman.

(„Żurnał Obszczej Chimii" t. XVI, 12, 2083 (1946).

Dotychczas prowadzono selektywne uwodornianie winyloacetylenu jedynie w obecności Pd, kierując reakcję przyłączenia wodoru do miejsca potrójnego wiązania — i otrzymując głównie butadien.

Autorzy wytknęli sobie ten sam cel, badając szereg katalizatorów.

Nad katalizatorem Ni (wg Raney'a) w wodnym i alkoholowym środowisku (temp. 0°—30°) otrzymywano mieszaninę, składającą się w większej części z butadienu. Wydajność butadienu na przereagowany winyloacetylen wynosiła 75 — 78%.

Analogiczne dane otrzymano przy prowadzeniu uwodornienia z katalizatorem Pd, naniesionym na $BaSO_4$.

Uwodornianie prowadzono również na drodze elektrolitycznej tj. wodorem in statu nascendi z pomocą elektrody Pt i platynowanej w środowisku słabo alkalicznym. Stwierdzono, że w tym wypadku zachodzi selektywne uwodornianie z utworzeniem wyłącznie butadienu.

Otrzymano wstępne dane uwodorniania winyloacetylenu $CrCl_2$. Uwodornianie idzie wolno, ale nadzwyczaj selektywnie z powstawaniem wyłącznie butadienu.

Prowadzono również uwodornianie katalizatorem Ni (wg Raney'a) w fazie ciekłej pod ciśnieniem, stwierdzając zmniejszenie selektywności przy prowadzeniu reakcji pod ciśnieniem.

Utlenianie związków aromatycznych dwutlenkiem selenu

(A. S. Sułtanow, W. M. Rodionow i M. M. Szemiakin. „Żurnał Obszczej Chimii t. XVI, 12, 2073 — 1946).

Stwierdzono, że u homologów benzenu i naftalenu grupy metylowe, bezpośrednio związane z pierścieniem aromatycznym, zdolne są (w fazie ciekłej) do utleniania z pomocą dwutlenku selenu. Powstają przy tym odpowiednie aldehydy i w niektórych wypadkach — nieduże ilości kwasów karbonowych.

Proces utlenienia da się przeprowadzić jedynie przy dość wysokich temperaturach, np. toluen w temp. 320° w ciągu 1,5 godz. w autoklawie przechodzi z 35% wydajnością w benzaldehyd, przy czym powstaje ok. 10% kwasu benzoesowego.

Zwiększenie liczby grup metylowych w pierścieniu ułatwia utlenienie jednej z nich.

Przeprowadzono próby utleniania toluenu, p—, m—, *b*— ksylenu, tlenku mezytylenu i 2 - metylonaftalenu.

Badania struktury kontaktu niklowego

(Doklady Akademii nauk ZSRR t. LV Nr 8,745 (1947). G. G. Urazow, L. M. Kefeli i S. L. Lelczuk).

Katalizatory niklowe typu szkieletowego t. zw. Raney'a otrzymuje się przeważnie przez stapianie glinu i niklu w odpowiednich stosunkach i kolejne wyługowywanie glinu ze stopu. Są one stosowane przy uwodornianiu tak w fazie gazowej jak i ciekłej, przy czym dzięki dużej ich aktywności uwodornianie w wielu wypadkach daje się prowadzić już pod normalnym ciśnieniem.

Autorzy poddawali badaniom z pomocą rentgenogramów ługowany stop o składzie odpowiadającym Ni_2Al_3. Badania ich podważają przypuszczenia Raney'a, który sądził, że przy ługowaniu glinu pozostające atomy

niklu na tyle są oddalone od siebie, że przegrupowanie między nimi nie jest możliwe. (Przegrupowaniu wdg Raney'a przeszkadza również adsorbowany przez katalizator wodór, wydzielający się w procesie ługowania).

Na podstawie przeprowadzonych badań autorzy dochodzą do wniosku, że przy usunięciu atomów glinu z siatki pozostałe atomy niklu przegrupowują się, przybierając siatkę właściwą niklowi.

Niklowy kontakt szkieletowy składa się wg. nich z niecałkowicie rozłożonego stopu Ni_2Al_3, na którym są osadzone drobniejsze cząsteczki niklu wielkości 10^{-6} — 10^{-7} cm.

W czasie reakcji utleniania na powierzchni niklowego katalizatora zachodzi spalanie zaadsorbowanego wodoru zaś sam katalizator nie utlenia się i dlatego niewłaściwym jest nazywanie przez niektórych autorów tego kontaktu piroforycznym. E. T.

KOMUNIKATY

Komisja koordynacyjna dla spraw gospodarki lekami

Na skutek zrozumienia przez czynniki rządowe konieczności szybkiego i należytego rozwoju przemysłu farmaceutycznego i celem zapewnienia odbudowy tego przemysłu — zarządzeniem Ministra Przemysłu i Handlu z dn. 5.II.1947 r. wyodrębniono ze Zjednoczenia Przemysłu Organiczno - Farmaceutycznego Zjednoczenie Przemysłu Farmaceutycznego z siedzibą w Krakowie.

W toku prac Zjednoczenia wyłoniły się w pierwszym rzędzie sprawy kompetencji Ministerstwa Przemysłu i Handlu i Ministerstwia Zdrowia w zagadnieniach produkcji, koordynacji planowania i inwestycji. Ministerstwo Zdrowia interesuje się kontrolą i opiniowaniem celowości produkcji oraz zagadnieniami prawno sanitarnymi.

Dla usprawnienia prac, jak również w celu ujęcia współpracy sektorów produkcyjnych: państwowego, spółdzielczego i prywatnego została powołana do życia zarządzeniem Ministra Przemysłu i Handlu w porozumieniu z Ministerstwem Zdrowia z dn. 10.XII. 1947 r. Komisja Koordynacyjna dla spraw gospodarki lekami.

Komisja Koordynacyjna składa się z członków delegowanych (po jednym) przez:

1. Ministra Przemysłu i Handlu
2. Ministra Zdrowia
3. Centralny Zarząd Przemysłu Chemicznego
4. Centralę Handlową Przemysłu Chemicznego
5. Zjednoczenie Przemysłu Farmaceutycznego.

Przewodniczącym Komisji jest delegat Ministra Przemysłu i Handlu, zastępcą przewodniczącego — delegat Ministra Zdrowia, a sekretarzem — delegat Zjednoczenia Przemysłu Farmaceutycznego.

Zadaniem Komisji jest: opiniowanie, uzgadnianie i wytyczanie zadań we wszystkich zagadnieniach, dotyczących leków, na odcinkach: produkcyjnym, importowym oraz obrotu.

Komisja Koordynacyjna rozpoczęła swe prace w pierwszych dniach marca.

Jednym z pierwszych zadań Komisji jest ustalenie planu zapotrzebowania kraju na leki w 1948 i 1949 roku oraz plany produkcyjne leków sektorów: państwowego, spółdzielczego i prywatnego i wreszcie importu niezbędnych leków.

Poza tym Komisja zajmuje się sprawami uregulowania sytuacji prawnej przedsiębiorstw, sprawami patentów, licencji, rejestracji specyfików, organopreparatów, surowic i szczepionek, sprawą baz surowcowych pochodzenia roślinnego i zwierzęcego oraz surowcami dla syntezy organicznej.

Komisja Koordynacyjna powołała dla rozpracowania poszczególnych zagadnień kilka podkomisji, w skład których wchodzą fachowcy danych zagadnień, jak podkomisję zielarską, podkomisję organopreparatów i td.

Podkomisje te rozpracowują między innymi plany produkcji i ich koordynację z planami importu.

Specjalne zagadnienie stanowią sprawy eksportu.

Zawiadomienie

Kierownictwo Kursu Dokształcającego dla Inżynierów i Techników Chemików zawiadamia, że program wykładów na maj 1948 r. jest następujący:

dn. 21. Kauczuk naturalny i kauczuki wytwarzane syntetycznie — prof Kiełbasiński, godz 18 - 20, Łódź, NOT, Piotrkowska 102.

dn. 22. Bomba atomowa — prof. A. Dorabialska godz. 17 - 19, Warszawa Koszykowa 75, gmach Techn.

dn. 28. Metody otrzymywania gazu do syntez z wodoru i tlenku węgla — inż. K. Leidler, godz. 18 - 20, Gliwice, Hutn. Inst. Bad., ul. Karola Miarki.

W styczniu odbyły się następujące wykłady: Układ periodyczny pierwiastków w świetle współczesnej elektrochemii — Prof. Miłobędzki. Chemia antibiotyków — doc. Chmielewska. Procesy podstawowe inżynierii chemicznej — Dr. Ciborowski. Sposoby produkcji antibiotyków (penicylina) — Doc. Kuryłowicz. Elektronowa teoria wiązań — Prof. Tomassi. Zdolność do reakcji organicznych w świetle elektronowej teorii wiązań — Doc. Macierewicz. Sposoby prod. antibiotyków — Doc. Kuryłowicz. Witamina A — Prof. Polaczkowa.

W lutym odbyły się następujące wykłady: Zagadnienie bezpieczeństwa pracy w przemyśle chemicznym—inż. Pilc. Charakterystyka i typy proc. enzymatycznych—Doc. Chmielewska. Obecne poglądy na budowę enzymów — Prof. Sym. Procesy oksydoredukcyjne w biologii — Prof. Sym. Promieniotwórczość naturalna — Prof. Dorabialska. Nowoczesne metody otrzymywania masy celulozowej — Dr. Marchlewska. Bakteryjna fermentacja tlenowa — Prof. Bassalik. Hormony roślinne — Prof. Ber. Witamina i Antywitamina K — Doc. Chmielewska.

W marcu odbyły się następujące wykłady: Fermentacja mlekowa i jej zastosowanie w przemyśle owoc. warz. i mlecz. — Prof. Pijanowski. Fermentacja butanolowa i masłowa — Prof. Bassalik. Historia chemoterapii — Prof. Urbański. Metody oczyszczania substancyj organicznych — Prof. Świętosławski. Hormony sterydowe — Prof. Skarżyński. Nowoczesne metody przerobu węgla i syntezy paliw płynnych — Prof. Bretsznajder. Fermentacja alkoholowa i jej zastosowanie w przemyśle — Prof. Pijanowski. Sulfamidy — Doc. Macierewicz. Witamina D — Prof. Skarżyński (skrypt).

W kwietniu odbyły się następujące wykłady: Mechanizm detoksykacyj chemicznych ustroju — Prof. Mozołowski. Rozwój światowego przemysłu farmaceutycznego — inż. Piotrowski . Środki nasenne, odurzające i znieczulające — Prof. Supniewski. Pokłady węgla i ropy naftowej oraz najnowsze sposoby ich wykrywania — Inż. Krzyżkiewicz. Nowoczesne metody otrzymywania masy celulozowej. Część II Bielenie. — Dr. J. Marchlewska - Szrajerowa. Promieniotwórczość sztuczna — Prof. A. Dorabialska.

Wszystkie wykłady będą drukowane i rozesłane słuchaczom Kursu za opłatą 20 zł. za 1 skrypt.

Wstęp na wykłady bezpłatny. Zgłoszenia na Kurs należy kierować na adres: Warszawa, Lwowska 17, Del. C.Z.P.CH. kol. mgr. W. Minorska. Wpłaty na poczet należności za skrypty należy wnosić na PKO I 2101 Warszawa, właśc. rach. Kasa I Urzędu Skarb. W-wa na rach. bież. 329.

Wysyłka skryptów rozpocznie się w m-cu czerwcu r.b.

Kierownik Kursu
Inż. N. Majchert - Planeta

Od Redakcji

Artykuły należy nadsyłać w dwu egzemplarzach maszynopisu. Rysunki winny być wykonane tuszem na kalce lub na białym bristolu w skali 3 : 1.

Artykuły są honorowane wg. ustalonych stawek. Za żądane przez autora odbitki artykułów płaci autor po cenie kosztów własnych.

Od Administracji

Wobec zwiększenia objętości „Przemysłu Chemicznego" oraz z powodu wzrostu kosztów, cena pojedyńczego egzemplarza wynosić będzie od 1 stycznia 1948 r. aż do odwołania.

Dla członków Stowarzyszenia Inżynierów i Techników Chemików zł. 100. — Rocznie 1.000 zł.

Dla pracowników przemysłu chemicznego prenumerujących miesięcznik przez swój zakład pracy zł. 100. — Rocznie 1.000 zł.

Dla studentów i uczniów szkół chemicznych zł. 100. Rocznie 1.000 zł.

Dla pracowników zakładów podległych C.Z.P.CH. zł. 100. Rocznie 1.000 zł.

Dla innych zł. 200. Rocznie 2.000 zł.

SPROSTOWANIE

Do zamieszczonego w poprzednim numerze artykułu pod tytułem „Z zagadnień syntezy chemoterapeutyków" wkradły się błędy i nieścisłości, które niniejszym prostujemy:

Na str. 40:

1. Analgetyki i anestetyki nie należą do chemoterapeutyków.

2. Dolantyna i pentydyna są to nazwy tego samego związku.

Na str. 42:

1. Drugi z podanych na tej stronie wzorów jest umieszczony w niewłaściwym miejscu. Powinien się znajdować po słowach: „Substancją podstawową jest tu 4,4' - dwuaminodwufenylosulfon."

2. Czwarty z kolei, a ostatni na tej stronie wzór powinien posiadać Cl, NH_2, SO_2 przy węglach pierścienia tiazolowego.

Na str. 43:

1. We wzorze pierwszym pomiędzy C a S powinno być wiązanie pojedyncze.

2. Zamiast „sulfotiazol" i tp. powinno być „sulfatiazol" i tp.

3. We wrorze drugim wiązanie grupy NH powinno iść do C połączonego podwójnym wiązaniem z N.

4. Zamiast „z aminopirydyną" powinno być „z aminopirymidyną".

ERRATA:

str. 45, II szpalta; wiersz ostatni — zamiast: „podobne do powyższych" winno być „do poniższych".

str. 46, I szpalta; wzór trzeci od góry spirocyklodekanuboczny pierścień tego związku winien być zamknięty.

str. 47, II szpalta; wiersz 9 od góry — zamiast fosforodorowy winno być fluorowodorowy.

str. 50, I szpalta; wiersz 18 od góry — zamiast Slowicz winno być Elowicz.

str. 50, I szpalta; wiersz 22 od dołu — zamiast Zeldkowicz winno być Zeldowicz.

1) str. 67, I szpalta, wiersz 16 od dołu — zamiast: *Smitha* winno być: *Smytha.*
2) str. 67, II szpalta, wiersz 8 od dołu — zamiast: *ponad 2000 mln* winno być *około 2000 mlrd*
3) str. 68, I szpalta, wiersz 5 od dołu — zamiast: $_{92}U^{238}+{}_0n^1 \longrightarrow {}_{92}U238$ winno być $_{92}U^{238}+{}_0n^1 \longrightarrow {}_{92}U239$.
4) str. 72, I szpalta, wiersz 19 od dołu — zamiast: *pierwiastków* winno być *pierwiastków promieniotwórczych.*
5) str. 79, tytuł w 8 wierszu od góry — zamiast: *zastosowanie powinno być zachowanie się.*

Prenumerata roczna 1000.— zł., 1/2 roczna 500.— Cena numeru 200.— zł.

PRZEMYSŁ CHEMICZNY

ORGAN CENTRALNEGO ZARZĄDU PRZEMYSŁU CHEMICZNEGO W POLSCE

KOMITET REDAKCYJNY: Prof. Świętosławski Wojciech, Prof. Urbański Tadeusz, Prof. Świderek Marian, Prof. Leśniański Wacław, Prof. Zmaczyński Aleksander, inż. Zamoyski Tadeusz, inż. Orszagh Andrzej, mgr. Ryttlowa Zofia.

Adres Redakcji: Warszawa, ul. Lwowska 17 tel. 8.58.02. Konto w P. K. O. Nr I-4680. Redaktor Inż. F. Wajngot

CENA OGŁOSZEŃ: Cała strona 40.000 zł., 1/2 strony 25.000 zł., 1/4 strony 15.000 zł.

Spółdz. Wydawn. „WIEDZA" Druk. Nr 8, W-wa, ul. Piusa XI Nr 15. B-47890

NAKŁADEM

STOWARZYSZENIA ELEKTRYKÓW POLSKICH

Warszawa, Al. Stalina 27

wyszły z druku następujące wydawnictwa:

		Cena Zł
KALENDARZYK ELEKTROTECHNICZNY SEP. Wydanie VII, w opracowaniu Prof. dr. inż. *B. Konorskiego*. Format A6, stron XX + 551, oprawa płócienna		1.300.—
POLSKIE NORMY ELEKTROTECHNICZNE		
PNE— 9	Doraźna pomoc w wypadku porażenia prądem elektrycznym. Wydanie VIII, str. II+8	50.—
PNE—10	Przepisy budowy i ruchu urządzeń elektrycznych prądu silnego. Wydanie III zmienione (przedruk), str. XX + 152	400.—
PNE—23	Maszyny elektryczne. Wydanie III, str. IX + 50	150.—
PNE—33	Transformatory. Wydanie III, str. VI + 50	150.—
PNE—39	Tablice ostrzegawcze. Wydanie IV zmienione str. III + 10	50.—
PNE—50	Grzejniki elektryczne. Wydanie II, str. VI + 42	150.—

Wymienione wydawnictwa są do nabycia w SEP i we wszystkich większych księgarniach.

TABLICE PNE—9	„Wskazówki niesienia doraźnej pomocy w wypadku porażenia prądem elektrycznym"	375.—
Tablice ostrzegawcze wg. PNE/39—1947		
emaliowane:	wg. wzorów 1A, 1B, 2A, 4A, 8A	360.—
	wg. wzorów 3A, 5A, 6A, 6B, 7A, 7B	290.—
litografowano-tłoczone (na słupy drewniane):		
	wg. wzoru 2A	65.—
	wg. wzoru 3A	50.—

Opakowanie w postaci skrzyń drewnianych podlega zwrotowi do stacji kolejowej nadania przesyłki

Sprzedaż tablic wyłącznie w SEP.