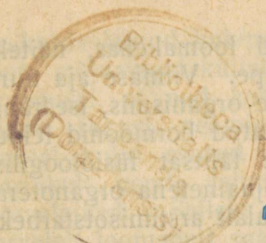


A-6825.

1. - U



4408

## Organoterapöitiliste preparaatide valmistamisest ja nende mõju kindlaksmääramisest.

Prof. dr. H. Parts.

Teatavasti kasutatakse arstimisvahendina peamiselt sünteetiliselt saadud aineid ja taime- ning loomariigi saaduseid. Keemia edusammud ja tähelepanek, et keemiliste arstimite farmakoloogiline mõju oleneb teatavatest aatomrühmadest ehk jälle moleeklielementidest, on võimaldanud valmistada suuremal arvul teatava kindla kava järele keemilisi arstimisvahendeid. Keemilise struktuuri ja farmakoloogilise mõju vahel ei ole seda kokkukõla terve rea ainete juures, näiteks  $N_2O$ ,  $CHCl_3$  jne. millel narkootiline mõju on. Keemiliste rohuainete sünteesi edusammude tõttu on taime ja loomariigist saadud arstimisvahendite arv märksa vähenenud. Loomariigist saadud ained on juba vanast ajast peale arstimisotstarbeks tarvitusel, farmakopea Augustana (1597) sisaldab neid 96, millede hulgas leiduvad Cantharides, Castoreum, vahad ja rasvad.

Kuna taimi juba kaua aega tooresmaterjalina tarvitati mõjuvate ainete eraldamiseks, tarvitati loomadest vastavad keha osad tervikuna arstimisotstarbeks. Seda asjaolu seletatakse sellega, et loomariigist saadud ainetel ei ole nii kiire ja silmatorkav mõju, kui taimeriigi omadel, mil tõttu nende mõju ei ole primitiivsetel katsetel tähelepanud. Alles viimase 40 aasta süstemaatilised füsioloogilised uurimised on tõendanud, et loomariigist tähtsaid arstimisvahendeid võib saada. Ehk küll praeguse aja teadmise järele taimedel suurem võim on mõjuaineid sünteesida kui looma organismil, on looma keha sünteesimisvõime küllalt keeruline.

Nii tekivad loomaorganismis atsetüül- ja alküülimisprotsessid, ta võib sünteesida amiinoühendeid, glükosiiditaolisi ühendeid j. t. On teada, et mõned karakterlised ühendid niisama taime, kui ka loomariigis leiduvad, näiteks: glükoos, ksantiin, adeniin, letsitiin, betaiin, holiin, karbamiid j. t. Röhmann'i järele tekib piimsuhkur loomakehas fermentide mõjul kobarsuhkrust. Tähtis mõjuaine kantaridiin tekib H. Meyeri järele putukate poolt tarvitavast anemoniinist, mis taandamisel kantaridiinhappele sarnase anemonoolhappe annab. Kantaridiinhape on Gadamer'i järele tetrahüdrometüülloksü-homoftaalhape, mille laktoon kantaridiin on.

Ka antrakinoonhappe derivaadid leiduvad loomakehas, näiteks karmiinhape. Sapis leidub tähtis hoolhape. Viimase aja uurimised on tõendanud, et imetajate loomade organismis, iseäranis näärmetes, iseäralised ained, nõnda nimetatud hormoonid leiduvad, mis verre sattudes organismi peale tähtsat füsioloogilist mõju avaldavad. Need ained esinevad mõjuainetena organoterapöitilistes preparaatides, mis viimasel ajal laialt arstimisotstarbeks tarvitusel.

Hormoone on keha vedelikus väga vähesel hulgal olemas, nii et neid keemiliste reaktsioonidega võimata identifitseerida, ja isegi tundelikkude füsioloogiliste määramismeetoditega vaevalt tõestatavad on. Ka näärmetes ei ole nende hulk suur, nii leidub hormooni härja glandula pituitaria's umbes 0,1 mg. 1 kg glandulae suprarenales sisaldavad umbes 0,06 mg adrenaliini. Selle vastu on nende füsioloogiline mõju väga suur. Mõned mõjuvad tuntavalt veel 0,0007 mg doosis. Nende leiduvus liig vähesel hulgal on ka põhjuseks, et nende ehituskava (peale ühe) veel selgitamata on. Hormoonide moleekli kohta ollakse arvamisel, et see enamasti väikene on, sest et nad, vastupidi valkainetele, kristalloidid on. Mõned annavad teatavaid keemilisi reaktsioone, näiteks biuretreaktsiooni, mitmetel on valkainetege sarnased sadestamisreaktsioonid ja lahustuvusomadused. Nende omaduste kohta avaldatakse aga arvamisi, et need mitte hormoonidest ei olene, vaid valkainetest, mis eraldamisel ühes hormoonidega sadestuvad, kus hormoonid ainult valkainetest adsorbitud on. Enamjagu hormoone kuuluvad amiinide, amiinohapete ja nende derivaatide hulka. Hapete ja aluste suhtes on nad kaunis püsivad, samuti ka taandavate ainete suhtes, lagunevad aga kergesti hapendavate ainete mõjul. Soojusele on hormoonid küllalt vastupidavad, kannatavad pea kõik 100° välja, mõned ei muutu isegi 200° juures, nii et neid kuumuses võimalik on steriliseerida. Ka teatavate keemiliste ainete suhtes on hormoonid püsivad, nii et võib keemilisi aineid steriliseerimiseks juure lisada.

Organoterapöitiliste preparaatide tööstuse eesmärk on loomakehas olemasolevaid hormoone täielikult ja muutmata eraldada ning nendele kuju anda, et nende mõju nii kiirelt ei kaoks. Hormoone puhtal kujul eraldada, farmakoloogilised omadused kindlaksmäärata ja siis neid kohaste kõrvalainetega doseerida, oleks kõige kohasem viis nende preparaatide valmistamiseks. Kahjuks ei ole see nüüdsel ajal veel läbiviidav. On korda läinud ainult üht hormooni „adrenaliini“ puhtal kujul eraldada, mida vastavas näärmes võrdlemisi suuremal hulgal leidub ja mis ka oma keemiliste omaduste tõttu kergemini eraldatav, kui teised. Peale selle on küll veel glandula thyreoidea'st aine eraldatud, nimelt thyroxin ja selle koosseis kindlaksmääratud, ei ole aga veel kindel, kas see kujutab enesest hormooni sel kujul, kui see näärmes leidub. Teistes näärmetes leiduvad hormoonid nii vähesel hulgal, et neid raske on puhtal kujul eraldada. Mõnedest

on korda läinud kuivpreparaate valmistada, mis sisaldavad näärmete mõjuaineid küllalt koondatud kujul. Nende kohta ollakse arvamisel, et nad koosnevad hormoonide ja teiste orgaaniliste ainete segust, peamiselt valkainetest. Et hormoonide saamine puhtal kujul seotud on suurte raskustega, siis valmistatakse harilikult nende lahuseid, eemaldades selle juures soovimata kõrvalained. Selleks otstarbeks peenustatakse näärmed, mis tervetelt loomadelt saadud, võimalikult värskest, ja ekstrahitakse siis, kusjuures ekstrahimiseks tarvitatakse harilikult hapustatud vett ehk orgaanilisi lahustusaineid, näiteks, alkoholi, atsetooni, glütseriini j. t., ka tarvitatakse kloornaatriumi ja lahjaid NaOH-lahuseid. Hormoonide lahustuvusomadused on väga mitmesugused: ühed lahustuvad vees, teised orgaanilistes lahustusainetes, mõned saadakse koos valkainetega sadestamise teel. Üks ja sama nääre töötab ka välja hormoone, millede lahustuvusomadused üksteisest erinevad. Nii et otstarbekohase lahustusaine tarvitamisel võib preparaate saada mitmesuguse farmakoloogilise mõjuga.

Ekstrahimisel saadud tooresekstraktid sisaldavad lisasegudena peamiselt valkaineid ja lipoide, mis eemaldada tulevad.

Varemalt eemaldati valkained dialüüsi abil. See tarvitab aga palju aega ning peale selle on temal ka teised puudused. Tööstuses tarvitatakse harilikult keemilist viisi, kus valkained sadestatakse, ning vastava sadestamisaine ülihulk peale filtrimist eemaldatakse. Lipiidid, kui kergemad ained, kogunevad harilikult pinnale ja eemaldatakse mehaaniliselt või mõnel juhusel eetriga ekstrahimisel. Mõned hormoonid lahustatakse koos valkainetega ja sadestatakse koos nendega. Sel juhul tarvitatakse lahustusainena NaOH, NaCl või  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  lahuseid. Lahusse läinud verevärvaine eemaldatakse lahja äädikhappe mõjul. Soovitakse kuivpreparaate saada, siis lisatakse juure sadestamiseks  $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ , mille juures ka vastavad hormoonid väljalangevad, ning selle operatsiooni kordamisel võib neid kaunis koondatud kujul saada. Mõned hormoonid lähevad kergesti lipoidfraktsiooni üle, sealt saadakse need koos lipiididega vastava orgaanilise lahustusainega ekstrahimisel. Hormoonid, mis sissevõtmiseks tarvitatakse, valmistatakse otsekohe kuivpreparaatidena, koos kõrvalainetega. Eemaldatakse ainult lipiidid, mis alalhoidmisel mõjuvad lagundavalt. Selle juures peenustatakse värsked organid, kuivatatakse kiirelt madalal temperatuuril, lipiidid eemaldatakse ekstrahimisel, jääk jahvatatakse peeneks ja doseeritakse. Värsked organid, peale kõrvalainete eemaldamist, tulevad otsekohe edasitöötada. Kui see mitte võimalik ei ole, siis konservitakse organeid kloornaatriumi ja salpeetri seguga (10 + 1) või tarvitatakse selleks formaliini ja p-dikloorbensooli lahus bensiinis. Parimaks peetakse alalhoidmist madalal temperatuuril alla  $-5^\circ$ . Peenustatakse organid lihamasinaga ehk noaga, kusjuures tuleb hoiduda kokkupuutumisest rauaga, mille mõjul aine tumedaks muutub. Tarvitatakse lõigatud organite peenustamiseks liivaga hõõrumist,

sagedasti tarvitatakse ka n. n. kolloidveskit. Siis saadakse koloidaalseid lahuseid, mis otsekohe sissepritsimiseks kõlbulikud on.

Kuivpreparaatide valmistamisel tuleb vesi võimalikult kõik eemaldada, mille juures teised koostisained ei tohi kannatada. Kuivatamine toimub umbes 35° juures vakuumis, kusjuures kaotavad peenustatud organid 5 tunni jooksul umbes  $\frac{4}{5}$  oma algraskusest. Kuivatatud aine lõigatakse peenikesteks tükkideks ja ekstrahitakse lipiidide eemaldamiseks petrooleetriga, alkoholiga või atsetooniga. Peale lipiidide eemaldamist peab jääk helekollane olema, vastasel korral ei ole kõik lipiidid eraldatud, või on osaline valkainete lagunemine tekkinud. Sel viisil saadud kuivatatud organid jahvatatakse vastavates veskites ja hoitakse alal nii, et niiskus juure ei pääseks. Tablettide valmistamisel tarvitatakse harilikult kleepainena piim- ja pilliroosuhkru segu. Et vastavate haiguste juures sageli ka elektrolüüdid vähenevad, siis lisatakse suhkrusegule vähe magneesiumi, kaltsiumi ja rauda juure, harilikult vosvaatidena, kuni 20% suhkruhulgast. Kogu lisainete hulk on harilikult 50% ja tablettide raskus 0,2—0,6g. On preparaati tarvis suuremal hulgal sisse võtta, siis paigutatakse puhas kuiv organipulber želatiinkapslitesse, kuni 1g.

Orgaanilised ekstraktid tulevad nii valmistada, et nendes hormoonid pikemat aega püsivad oleksid.

Peamiselt saadakse sarnased preparaadid kahel viisil. Ühed saadakse veega, teised orgaaniliste lahustusainetega ekstrahimisel. Esimeste valmistamisel puhastatakse toored organid samuti kui kuivpreparaatide valmistamisel, peenustatud organid paigutatakse katlasse ja segatakse 10 osa veega, millele iga liitri peale 1,2g äädikhapet juure lisatakse. Kui ekstrahimisel happesus langeb alla  $\frac{1}{50}$ n, siis lisatakse veel hapet juure. Ekstrahimisel peab tsingiga kaetud olema, ehk emailitud, et metall ei lahustuks. Ekstrahitakse külmalt ehk kuumalt. Viimasel juhusel temperatuur ei pea üle 70° tõusma. Ekstrahimine vältab 2—3 tundi. Lipiidid jäävad lahja äädikhappega ekstrahimata, kuna osa valkaineid lahusesse läheb. Valkainete eemaldamist keetmisel kloornaatriumi ja äädikhappe juuresolekul ei peeta küllalt otstarbekohaseks, sest et pikemal keetmisel osaline hormoonide lagunemine tekib. Sagedamini kasutatakse valkainete eemaldamiseks 96% alkoholi, selle juures aurutatakse lahus vakuumis kuni  $\frac{1}{10}$  osani välja ja lahjendatakse 12 osa alkoholiga, mille juures valkained peaaegu täiesti sadenevad. Peale sademe eemaldamist filtrimisel ehk tsentrifuugimisel aurutatakse alkohol ära vakuumis soojendamisel. Järelejäänud vedelik filtritakse ja kui ta veel lubamata hulgal valkaineid sisaldab, eemaldatakse need anorgaaniliste sadestamisainetega. Kui vähemate hulkadega töötatakse, siis ei tarvitata keetmist ja alkoholiga sadestamist, vaid kasutatakse proteiinide sadestamiseks anorgaanilisi sadestamisaineid, kus sarnased ained valitakse, mis kiiremini sadestaksid ja ka ise kergesti eemaldatavad oleksid. Nende tingimustele vastavad vosvorvolf-

raamhape ja uranüülsoolad. Vosvorvolfraamhapet tarvitatakse 5—10% lahuseana, millele 2—3% HCl juure lisatakse.

Segu lisatakse juure aeglaselt ja lõpuks tilgaviisi, katsutakse, kas sadestamine täielik on, ja filtritakse peale seismist. Sadestamisaine eemaldatakse amüülalkoholiga või eetriga loksutamisel, kus vosvorvolfraamhape eetrikihisse läheb, ehk sadestatakse ka  $\text{Ba}(\text{OH})_2$  abil. Uranüülsooladest tarvitatakse 5% äädikhape-soolade lahuseid. Nende tarvitamisel ei ole karta reaktiivi ülihulga juurelisamist, nagu vosvorvolfraamhappe juures, sest siin ei lahustu proteiinid reaktiivi ülihulgas. Reaktsiooni lõpul peab  $\text{K}_4\text{Fe}(\text{CN})_6$  mõjul pruun uranüülferrotsüaniidi sade tekkima, mis näitab reaktiivi ülihulka, mille mõjul kergemini eralduv sade saadakse. Peale 2 tunnilise seismise eemaldatakse sade filtrimisel, selge filtraadile lisatakse 5%  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$  lahust juure, mille mõjul uraan sadestub kui  $\text{UO}_2\text{HPO}_4$ . Merck'i preparaatide valmistamisel, mis Optooni nime all müügil on, eemaldatakse valkained fermentide abil, kuni enam biuretreaktsiooni ei saada. Kui ühel ehk teisel viisil valkainetest vabastatud lahust otsekohe mitte ampullidesse ei paigutata, tuleb antiseptilisi aineid juure lisada. Sellena tarvitatakse harilikult kloroformi, mis pärast õhuvooluga kergesti eemaldatav on 30° juures. Tarvitatakse ka kresooli ehk kloretooni. Isotoonse lahuse saamiseks lisatakse sagedasti 0,8% kloornaatriumi juure. Ampullidesse mahutatakse 1,1  $\text{sm}^3$  lahust, aga märgitakse 1g, sest tarvitamisel jääb osalt klaasi külge. Ampullide steriliseerimine vältab 15 minutit 100° juures, ehk, kui kardetakse ekstrakti lagunemist, siis  $\frac{1}{2}$  tundi 60° juures, mida 2 korda korratakse.

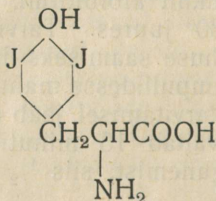
Mis puutub organoterapöitiliste preparaatide väärtusmääramisse, siis on võimalik keemilisi meetodeid ainult Glandula suprarenalis ja thyreoidea juures tarvitada. Adrenaliin annab  $\text{FeCl}_3$ -ga rohelise värvitooni, joodhappega punase. On ka teised värvireaktsioonid tuntud, nii et nende põhjal võib kolorimeetriselt kvantitatiivselt määrata. Thyreoidea preparaadid määratakse joodisisalduse järele. Teiste näärmetest saadud preparaatide juures ei ole keemiline reaktsioon küllalt tundelik, nii et bioloogilisi meetodeid kasutatakse. Glandula thyreoidea, suprarenalis, pituitaria ja pankreas'e kohta on rahvusvahelise komisjoni poolt bioloogilised meetodid kindlaks määratud. Parathyreoidea ja ovaria preparaatide tarvis on ka kaunis kindlad meetodid olemas, kuna teiste preparaatide meetodid veel küllalt täpsad pole. Bioloogiliste meetodite juures füsioloogilise mõju kindlaksmääramisel juhitakse vastavad preparaadid elavasse loomasse, ehk surmatakse katseloomad ja eraldatakse üksikud organid (süda, uterus j. n. e.) ning paigutatakse soolalahusse, harilikult n. n. Ringeri lahusse, ja lisatakse vastav preparaat juure. Preparaadi kvantitatiisel määramisel võrreldakse standardpreparaadiga.

Loomad, milledest vastavad preparaadid saadakse, peavad

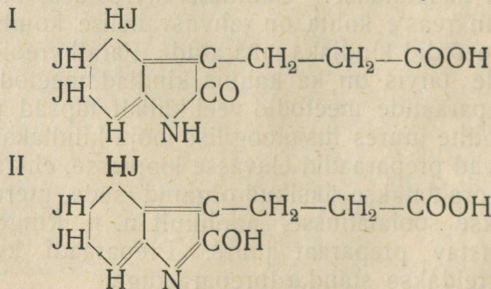
teatud nõuetele vastama, näiteks on tähtis looma vanadus, sugu, tõug, toitmingimused ja ka tapmisviis.

Farmakopöades leiduvad ainult Glandula pituitaria, thyreoidea ja suprarenalis'e preparaadid, millede kohta kaunis täielikud nõuded on ette nähtud. Annan siin lühikese ülevaate tarvitavamate preparaatide kohta, mis peamiselt näärmetes valmistakse, mis oma mahla otse veresse juhivad.

Glandula thyreoidea tarvitatakse harilikult sea omad, mis kuivatatud kujul 0,2—0,5% jooti sisaldavad. Esimesena eraldas sellest näärrest 1896 Baumann jooti sisaldava valkaine, nimetades seda thyreoglobuliin'iks. Selle aine joodisisaldus ei olnud konstantne ja kõikus 0,15% ümber. Edasi hüdrolüüsis Baumann thyreoglobuliini 10% H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>-ga ja ekstraktis reaktsioonil tekkinud aine alkoholiga. Sel teel saadud aine, 3—5% joodi sisaldusega, nimetas ta jodotüriiniks, mis aga ka ei olnud keemiline üksus. Osvald eraldas thyreoidea näärrest 2 valkainet, milledest üks jooti sisaldas, kuna teine suuremal hulgal P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> sisaldas ja arvatavasti nukleoproteiid oli. Jooti sisaldavast osast eraldati jodothyryn, mille ehituskava selgitamata jäi. Tema sai aga dijoodtürosiini, mis varemalt tuntud oli, mille ehituskava on



Kendall<sup>1)</sup> hüdrolüüsis rasvast vabastatud kuivatatud näärmed 5% NaOH lahusega ja sai sel viisil 75% jooti orgaanilise ühendina, mis vees lahustuv ja dialüseeruv oli. Sellest isoleeris tema vees lahustumatu kristallilise aine 60% joodi sisaldusega, mille füsioloogiline mõju sarnanes puhta näärme omale. Kendall nimetas selle türoksiiniks, mis autori järele on 4, 5, 6 trihüdro- 4, 5, 6 trijood-2-oksü-β-indool-propioonhape, mis keto-, enool- ja veel kolmandas kujus esineb. Viimane tekib vee moleekli asetumisel CO ja NH rühma vahele, kus siis COOH ja NH<sub>2</sub> rühm tekivad.



<sup>1)</sup> Journ. of Biol. Chem. 39, 125, 40, 265.



Kliiniliselt tarvitatakse Thyreoidea preparaate ainult kuivatatud kujul ja peroraalselt.

Glandula pituitaria kuivpreparaatide valmistamiseks tarvitatakse kogu nääret, kuna ekstraktide saamiseks peamiselt pars posterior tarvitatakse. See ekstrahitakse korduvalt peenustatud kujul loksutamisaaparadis külmalt  $\frac{1}{50}$  n äädikhappelahusega. Filtritud lahus vabastatakse valkainetest uranüülatsetaadi abil ja mahutatakse siis ampullidesse. Steriliseerimist toimetatakse termilisel viisil. Isotoonilise lahuse saamiseks lisatakse 0,8% kloornaatriumi juure.

Müügil olev preparaat „Hypophysin“ sisaldab pars posterior'ist eraldatud aluste väävelhappesoolade lahust (1:1000). B. Zondek ja Aschheim<sup>3)</sup> on pars anterior'i preparaadi valmistamiseks järgnevat meetodit tarvitanud:

Raskejalgete naiste uriin hapustatakse nõrgalt äädikhappega, filtritakse ja aurutatakse vakuumis 40° juures pooleni välja. Tekkinud sade eraldatakse ja lahusest eemaldatakse ovariaalhormoon eetriga loksutamisel. Eetris lahustumata osa dialüüsitakse, dialüüsitud vedelik aurutatakse välja ja loksutatakse eetriga ovariaalhormooni jääkide eraldamiseks. Sel viisil saadakse hormoonpreparaat valge, vees lahustuva ainena, vaba valkainetest ja dialüüseeruv, ei lahustu eetris, laguneb kangete hapete ja aluste mõjul, ning üle 60° temperatuuri juures. Ta on kange füsioloogilise mõjuga, mil põhjal peab täpselt doseeritud olema. Füsioloogiline mõju määratakse kindlaks omaduse põhjal uteruse rütmilist kontraktsiooni esile kutsuma Ringeri lahuses. Selle reaktsiooni tundelikkus on väga suur. Kui 2—3 tilka müügil olevatest preparaatide lahustest (1:1000) juure lisada Ringeri lahusele, siis tekib veel kontraktsioon. Müügi preparaatide mõju määratakse kindlaks standardpreparaatide abil. Selle valmistamiseks Voegtlin'i järele eemaldatakse pars posterior'ist alguses vesi, siis ekstrahitakse lipoidid ja järeljäänud valge pulber mahutatakse klaas torukestesse, mis kinnisulatatakse, kus preparaat kaunis püsiv on.

Ekstrakti valmistamiseks hõõrutakse teatav hulk ainet mõne tilga 0,25% äädikhappega, siis lisatakse sama hapet juure, nii et iga  $\text{cm}^3$  lahust sisaldaks 1mg kuiva ainet. Segu kuumutatakse keemiseni ja siis filtritakse, peale selle paigutatakse ampullidesse ning steriliseeritakse alla 100° temperatuuri juures.

Sagedasti võltsitakse hüpofüüsekstraktid histamiiniga. Selle tõestamiseks lisatakse ekstraktile naatriumhüdroksüüdi juure, peale tunni aja seismist neutraliseeritakse ja katsutakse meresea uteruse peal, kus ekstrakt ei pea üle 50% algintensiteedi näitama.

Pars posterior'i ekstrakti kohta on teatavad üksused ettenähtud. Ameerika farmakopöa nõuab iga ampulli kohta 10 üksust, kus üksus on 0,5 mg kuiva pulbrit, saadud Voegtlin'i järele. Kirurgias tarvitatakse harilikult 20 üksusena.

<sup>3)</sup> Klin. Wochenschr. 1928. 18.

Glandulae suprarenales, mis tarvitatakse organote-rapöitilises tööstuses, on saadud sigadest ehk sarvloomadest. Need on ainukesed näärmed, millede hormoon puhtalt isoleeritud ja keemiliselt identifitseeritud Takamin'i ja Aldrich'i poolt. Need said selle valge ainena näärme lahjast äädikhappeleotisest sadestamisel. Selle aine s. p. oli  $263^{\circ}$ , optiliselt oli aktiivne ( $-50,72^{\circ}$ ) ja kujutas enesest dioksüfenüülmetüülamiinoetanooli. Varsti peale selle valmistas selle ühendi Stolz sünteetiliselt ja nüüdsel ajal on selle valmistamiseks suur hulk meetodeid välja töötatud. Adrenaliin on nõrk alus, lahustub kergesti lahjades hapetes, aluste mõjul sadeneb, on tundelik hapendajate vastu, iseäranis leelistes lahustes. Need tingimused on ka organismis olemas, nii et organismi paigutamisel ta kiirelt laguneb, mil põhjal siis ka mõju kestev ei ole. Adrenaliini saamiseks ekstraktitakse peenustatud näärmed soojalt 10 osa  $\frac{1}{50}$  n äädikhappega, juurelisades vähe tsinki, et hapendumist ära hoida. 2—3 tunni järele valatakse segane vedelik ära ja mõjutakse veel pool vähe-ma osa happega. Kogutud vedelik destillitakse vaakumis kuni  $\frac{1}{10}$  osa alghappesusest järele jääb. Siis lisatakse valkainete eemaldamiseks 12 osa 95% alkoholi juure. Alkohol aurutatakse madala rõhu all välja ja juhatakse lahusse vähe  $H_2S$ , oksüdeerumise ärahoidmiseks. Siis filtritakse, jahutatakse kuni  $-8^{\circ}$ -ni ning sadestatakse adrenaliin  $NH_3$  sissejuhtimisel. Saadud aine puhastamiseks lahustatakse lahjas soolhappes ja sadestatakse uuesti, siis pestakse lahja ammoniaagi lahusega, alkoholiga ja lõpuks eetriga. Peale selle on veel mitmed teised meetodid adrenaliini saamiseks välja töötatud.

Tundelikumaist adrenaliini värvireaktsioonidest on reaktsioon  $FeCl_3$ -ga, kus roheline värvitoon saadakse, mis alkoholi mõjul lillaks ja siis punaseks muutub. Tundelikkus 1 : 500000.

Adrenaliini võib näärmetes kvantitatiivselt ka keemiliselt määrata. Folin'i järele võrreldakse värvi intensiivsust, mis saadakse sama autori uriinhappereaktiivile adrenaliini juurelisamisel intensiivsusega, mis saadakse sama reaktiivile teatava kontsentratsiooniga uriinhappe juurelisamisel. Ka on Fürth'i meetod tarvitusel. Sagedamini tarvitatakse bioloogilisi meetodeid, milledest harilikult järgnevat kasutatakse. Juhitakse läbi konna veeni Ringeri lahust; kui siis mõjuda adrenaliiniga, tekib kontrakt-sioon ning läbivoolu kiirus väheneb ligi poole võrra; tilkade lu-gemisel võib siis väärtus kindlaks määrata. See reaktsioon on väga tundelik ja tekib veel müügi preparaatide lahustega 1 : 20000 peale. Müügi preparaadid sisaldavad peale hormooni veel 0,8% kloornaatriumi ja antiseptikumina — trikresooli.

Dr. Goldzieher on sellest näärmest aine eraldanud „Interreniin'i“ nime all, see sisaldab 30% kloori ja mõjub, nagu adrenaliin.

Parathyreoida ekstraktide valmistamise alal on palju

töötanud B. Collip ja Clark<sup>4</sup>). Ühe nende meetodi järele paigutatakse hobuse ehk sarvlooma peenustatud närmed sama hulga 5% soolhappesse, lastakse üks tund keeval veevannil seista ja lisatakse 3 osa vett juure. Ülemisest kihist eemaldatakse rasv, siis neutraliseeritakse NaOH-lahusega kuni happesuseni pH = 8—9. Peale selle lisatakse lahjat soolhapet juure kuni pH 5,5-ni, ning filtritakse kohe.

Saadud sade lahustatakse alkoholis ja sadestatakse soolhappesga, kuni lahuses enam mõjuaineid ei leidu. Sel viisil saadud lahustele lisatakse kloornaatriumi juure ja filtritakse, sade lahustatakse lahjas soolhappes, et pH oleks 4,8. Selle juures sadenenud mõjuaine eraldatakse filtrimisel, kuivatatakse alkoholi ja eetriga pesemisel, ja valmistatakse siis lahused.

Ekstrakti väärtusmääramiseks tarvitavad Collip ja Clark selle omadust vere lubjahulka suurendada. Nemat määravad alguses koera veres lubjasisalduse kindlaks, ja peale preparaadi sissepritsimise järele 15 tunni järele. Preparaadi üksuseks on  $\frac{1}{100}$  sellest hulgast, mis koerte juures (kaal 20 kg.) lubja hulka 5 mg  $\frac{0}{10}$  tõstab. Teine määramisviis põhineb preparaadi omadusel guanidiini lagundada. Selle juures lisatakse 1% guanidiinkarbonaadile määratav preparaat juure, kus lahus peab nõrga hapu reaktsiooniga olema, siis kahekordne maht kloornaatriumilahust (8,5 g liitris), 1%  $\text{CaCl}_2$  lahust  $\frac{1}{10}$  mahuosa alguslahusest ning 3 tilka fenoolpunast indikaatorina. Selle vedelikule lisatakse juure iga 1 g guanidiinkarbonaadi kohta 0,065 kuiva preparaati ja lastakse 4 päeva 37° juures seista, läbijuhtides õhuvoolu. Peale selle määratakse lagundamata guanidiini hulk pikriinhappesga sadestamisel kindlaks. Saadud vahekorra arvestatakse preparaadi mõju.

Pancreas'e hormoon on insuliini nime all tuntud ja mõjub ainult parenteraalsel tarvitamisel. See preparaat eraldati esimest korda mõjuval kujul Banting ja Besti poolt 1922 a. Harilikult toimetatakse insuliini saamisel järgnevalt. Värske nääre, mis hobusest, seast ehk sarvloomast saadud, ekstrahitakse alkoholiga, millele 1,5% äädikhapet juurelisatud. Lahustumata jäänud valkained eraldatakse tsentrifuugimisel. Jääk ekstrahitakse veel 60% alkoholiga. Kogutud filtraadid aurutatakse vakuumis välja kuni  $\frac{1}{10}$  mahuosani, siis lisatakse iga 10  $\text{cm}^3$  peale 37 g  $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ , mille mõjul insuliin sadeneb koos valkainetega. Sadele lisatakse ammoniaki juure, kuni pH = 8, mille juures insuliin lahustub. Siis muudetakse pH = 3,5, kus ainult värvaine väljalangeb. Edasi puhastatakse insuliin mitmesugusel viisil.

Pikraatmeetodi järele lahustatakse väheses hulgas vees, siis filtritakse ja lahusele antakse happesus pH = 5, lisatakse pikriinhappelahust juure, kus siis kollane sade tekib. Kahe päeva pärast eraldatakse sade ja segatakse väheses hulga veega, lisatakse  $\frac{1}{10}$   $\text{Na}_2\text{CO}_3$  lahust juure kuni pruuni lahuse saamiseni,

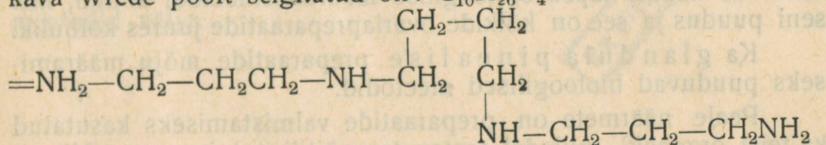
<sup>4</sup>) Journ. of Biol. Chem. (1925).

mis siis alla 10° temperatuuri juures filtritakse. Filtraat lahjendatakse nii, et liitris 1<sup>1</sup>/<sub>2</sub>—2 g pikraati oleks, ning lisatakse sama palju kui alguses soodalahust, 1/10 n soolhappelahust juure. Väljalangenud pikraat eraldatakse 2 päeva pärast ja uhetakse 5% pikriinhappelahusega. Pikraadist puhta insuliini saamiseks lahustatakse see segus, mis koosneb 75 osast absoluutsest alkoholist ja 25 osast 3 n HCl. Sellele kuni 20 osa atsetooni juurelisamisega sadeneb insuliin soolhappesoolana, mis pikriinhappe eraldamiseks alguses atsetooniga ja siis eetriga uhetakse. Saadud insuliin on valge, ei ole hügrokoopiline ja lahustub vees. Vesilahustele lisatakse 0,1% kresooli juure antiseptikumina ja paigutatakse ampullidesse. Mitmesugused insuliini saamisviisid on Grevenstuki ja Laqueur'i töös kirjeldatud.

Insuliini omadused on albumiinile sarnased. Preparaatide väärtust väljendatakse Toronto üksustena, kus üksus on insuliini hulk, mis 2 kg raskusega kodujänesele veresuhkru vähenemist 0,045% esile kutsub ja loomadele krambid tekitab. Üks Toronto üksus vastab 2,14 kliinilise üksusele. Müügil on insuliin teatava kangusega lahusena ehk tablettidena, kus mõjuaine harilikult kloornaatriumiga segatud ja tablett vastab 5—10 kliinilise üksusele. Viimasel ajal on insuliinpreparaatidest Cystin'i sarnase ehituskavaga disulfiid eraldatud, millest insuliinpreparaatide mõju olenevat. Ka on insuliinisarnase mõjuga sünteetiline preparaat „Syntalin“ valmistatud, mis on dekametüleendiguaniid. See mõjub ka sissevõtmisel. Mõnede haigete juures tulevad aga kõrvalmõjud esile.

Ka kartulitest ja kaera kestadest ning teistest taimedest on aineid eraldatud, millel insuliinisarnane mõju on, ka need arvatakse guanidiinderivaadid olevat.

Testes tarvitatakse vesiekstraktide ja kuivpreparaatide valmistamiseks, mis mitmesuguste nimetuste all müügil tulevad: Spermin, Testogan j. t. Sperminis on alus leitud, mille ehituskava Wrede poolt selgitatud on: C<sub>10</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>=



see annab kloorauraadi ja pikraadi. Organipulber on müügil želatiinkapslites à 0,5—1 g. Bioloogilised meetodid nende preparaate mõju kindlaksmääramiseks on veel kaunis puudulikud.

Ovaria preparaate on mitmesuguse mõjuga valmistatud, kuna näärmetel ka mitmesugune füsioloogiline funktsioon on. Preparaatide valmistamiseks kasutatakse peamiselt sea näärmeid, sest neist on kergemini corpus luteum eraldatav. Kuivpreparaatide valmistamiseks, mis tablettidena müügil tulevad, kasutatakse kogunäärmeid. Ekstraktide valmistamisel tarvitatakse lahustus-

ainena vett ehk äädikhapet lahjendatud kujul. Proteiinid eemaldatakse uranüülatsetaadiga ning steriliseerimiseks kasutatakse termilist viisi.

Corpus luteum'i hormoon koguneb preparaaside valmistamisel lipoidfraktsiooni. Hormoonlahuste saamiseks loksutatakse peenustatud näärmete veeseгу eetriga, eetrikiht eraldatakse veekihist ja aurutatakse eeter välja, jäägis olevad lipoidid lahustatakse seesamõlis. Nagu lipoidid, sisaldavad ka sadestamisel saadud valkained terapöitiliselt mõjuvaid aineid. Sellepärast loksutatakse peale lipoidfraktsiooni eraldamist saadud jääk ehk jälle toored näärmed lahja NaOH lahusega, kus juures osa proteiine lahustub. Edasi lisatakse juure  $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ , saadud sade lahustatakse vees ja sadestatakse uuesti  $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$  mõjul. Sademele peale kuivatamist lisatakse siis kõrvalaineid juure ja valmistatakse tabletid. Preparaadis „Menformon“ olla hormoon kaunis koondatud kujul olemas.

Täpne meetod on folliikelhormooni preparaadi saamiseks Allen ja Doisy poolt antud, mille järele värske folliikelmahl, mis seast saadud, 2 mahuosa alkoholiga (95%) segatakse, ja väljalangenud proteiinid ekstrahitakse soksletaparaadis alkoholiga. Ühendatud filtraat ja ekstrakt aurutatakse välja, jäägile lisatakse vähe vett juure ja siis nii palju alkoholi, et iga 100  $\text{cm}^3$  folliikellahuse kohta oleks 15  $\text{cm}^3$  vedelikku. Siis kuumutatakse keemiseni, lisatakse 2 mahuosa atsetooni juure ja lastakse jahutada. Saadud vedelik filtritakse, jääk keedetakse uuesti alkoholiga ja sadestatakse jälle atsetooniga. Ühendatud filtraadid aurutatakse kuivaks, jääk lahustatakse veel 95% alkoholisis, siis filtritakse, eraldatakse alkohol ja jäägile mõjutatakse eetriga. Siin juures väljalangenud sade eraldatakse hormoonilahusest tsentri-fugimisel. Lõpuks aurutatakse eeter välja ja jääk lahustatakse õlis. Laqueur<sup>5)</sup> on folliikelmahlast kuivaine eraldanud Menoformi nime all, mille 1 mg vastab 10 hiire üksusele. Selle juures on autor ka kaunis täpse bioloogilise määramismeetodi annud, mis seni puudus ja see on kõikide ovariapreparaatide juures kõlbulik.

Ka glandula pinealis'e preparaaside mõju määramiseks puuduvad bioloogilised meetodid.

Peale näärmete on preparaaside valmistamiseks kasutatud ka teisi organeid, millel teatav terapöitiline toime on. Nii on neerudest üks valkaine eraldatud reniini nime all, mis ei lahustu alkoholisis, laguneb 54—60° juures ja ei dialüseeru. Reniini saadakse fraktsioonilisel sadestamisel ammoniumsulfaadiga, kus ühes ka pseudoglobuliin sadeneb. Preparaadil on adrenaaliini sarnane toime.

Maksast on ekstrakt saadud, mis vererõhumist alandab. Ka värsket ehk kuivatatud maksa tarvitatakse punaste vereliblede

5) Deutsche med. Wochenschr. N. 1, 1926.

kasvu kiirendamiseks. Sato poolt on maksast aine eraldatud, millel omadus on mürkaineid organismis vähendada.

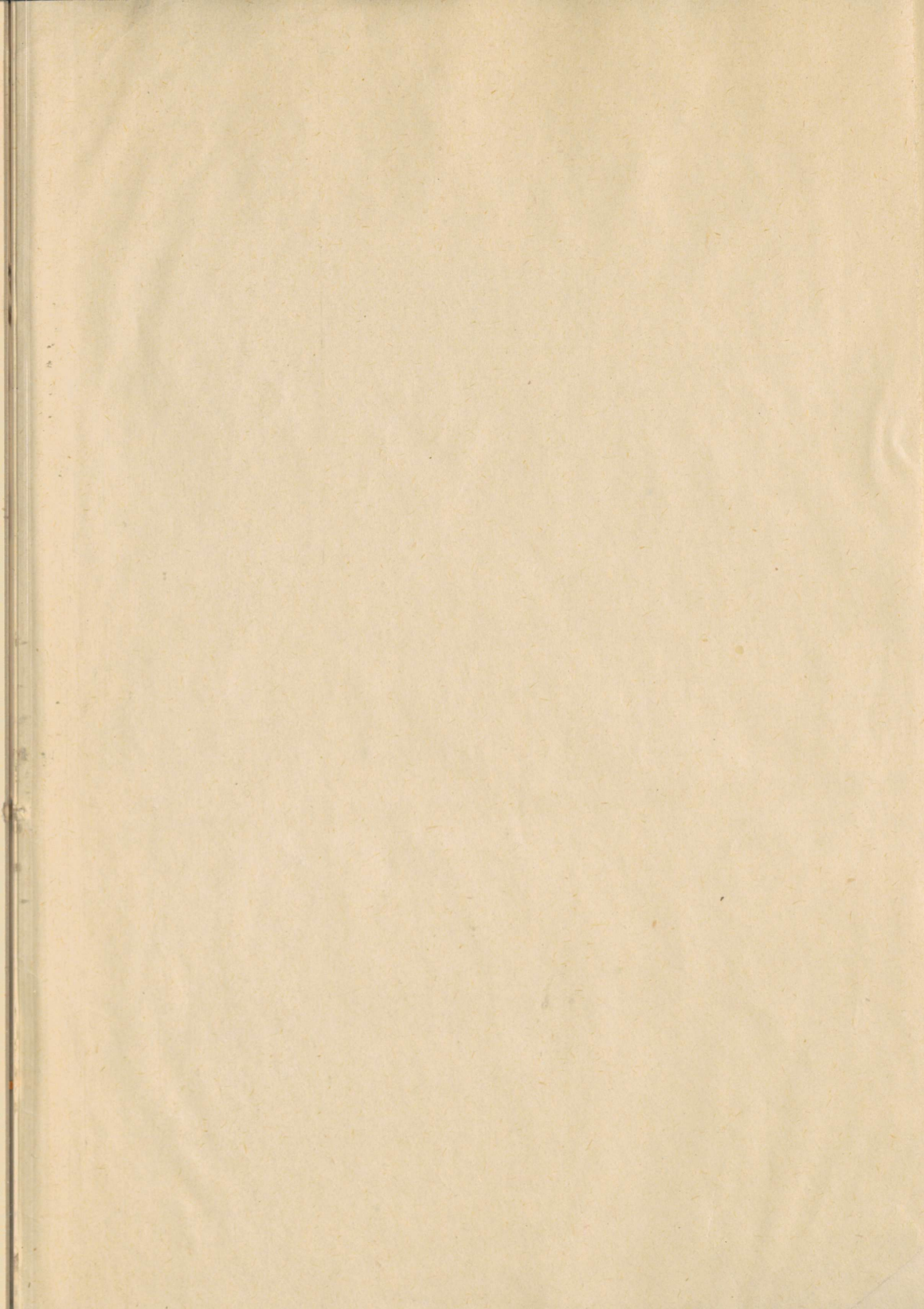
Haberland on südamest ekstrakti valmistanud, mis südame töövoimet tõstab. Lühikese aja saadud kuivpreparaate ja ekstrakte tarvitatakse chlorose juures. On tarvitusel peaaegu ja kondiitidest valmistatud kuivpreparaadid. Kammama on kuivpreparaatide valmistamiseks kasutatud, mis kui laktogeen mõjuvad.

Arvesse võttes, et näärmed kujutavad enesest füsioloogilist üksust, nimelt täiendades ehk vähendades üksteise mõju ning ühes koos ka sagedasti haigeks jäävad, on arstimisotstarbeks ka segapreparaadid tarvitusel. Peaasjalikult on valmistatud ainete segud, mis saadud ovaria, pituitaria ja thyreoidea näärmetest. Kuivpreparaatide valmistamisel võetakse thyreoidea näärmetest mitte üle 2% näärme raskusest ja teistest umbes 20%, soolasegu lisatakse juure 40—60%. On tarvis ka organite ekstraktide segud. Nende valmistamisel valitakse segu koostisained vastavalt soovitava segu füsioloogilise toimele. Sagedasti tarvitatakse ka organo- ja hemoterapötiliste preparaate segud, näiteks testepreparaadid johimbiiniga, adrenaliin novokaiiniga j. n. e.

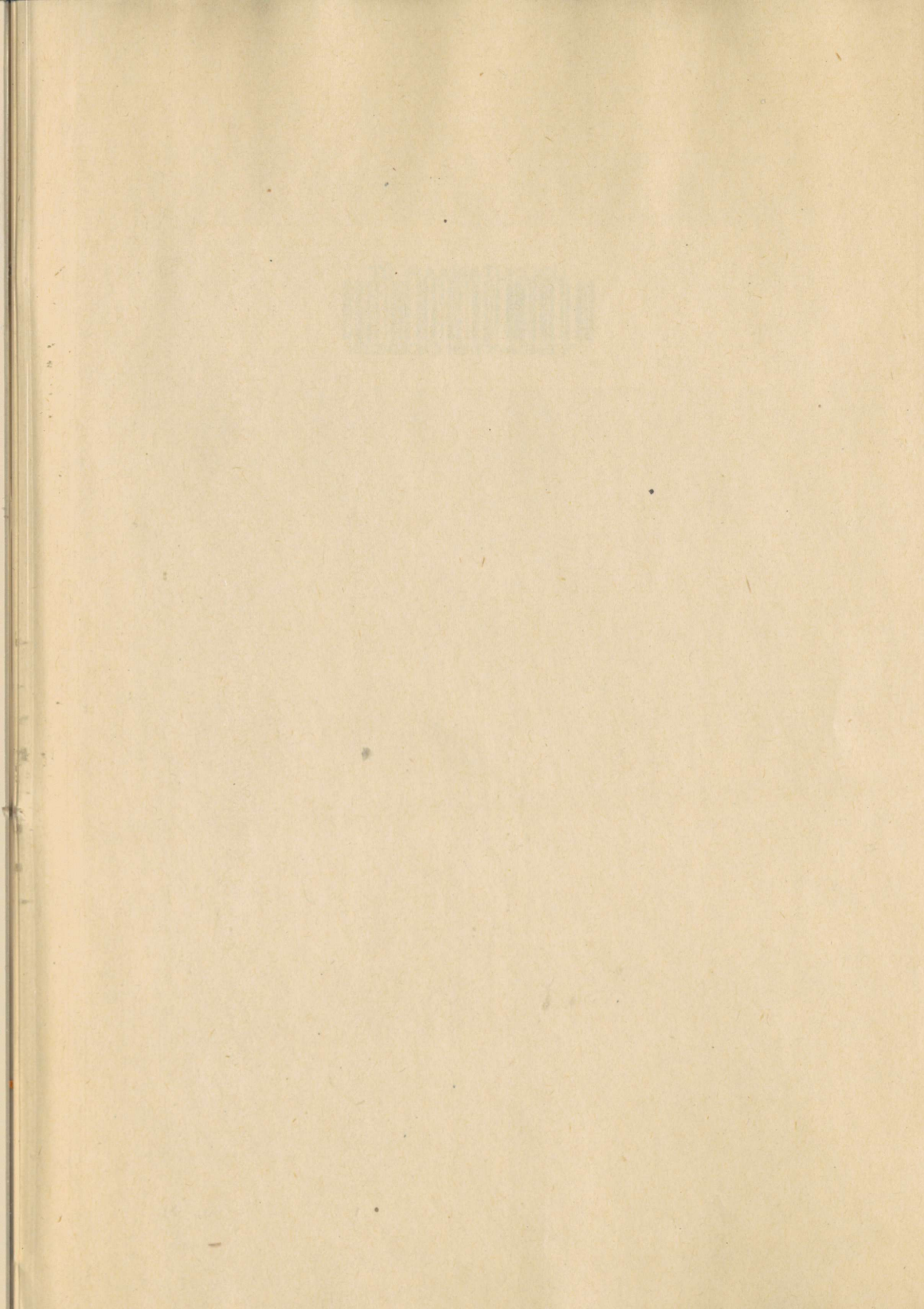
Mis puutub organopreparaatide püsivusse alalhoidmisel, siis on mõned kuivpreparaadid kaunis püsivad. Thyreoideapreparaadid olla 15 aasta järele veel kogu mõju alalhoidnud. Vedelekstraktidest on pituitariapreparaat veel kahe aasta järele mõjuv olnud, kuna insuliini tarvitamisaeg ainult kolme kuu peale kindlaks määratakse. Adrenaliinilahused kaotavad üle aasta alalhoidmisel oma mõju märksa, kus lahus roosaks muutub; kiiremini lagunevad segud kokaiini ja novokaiiniga.

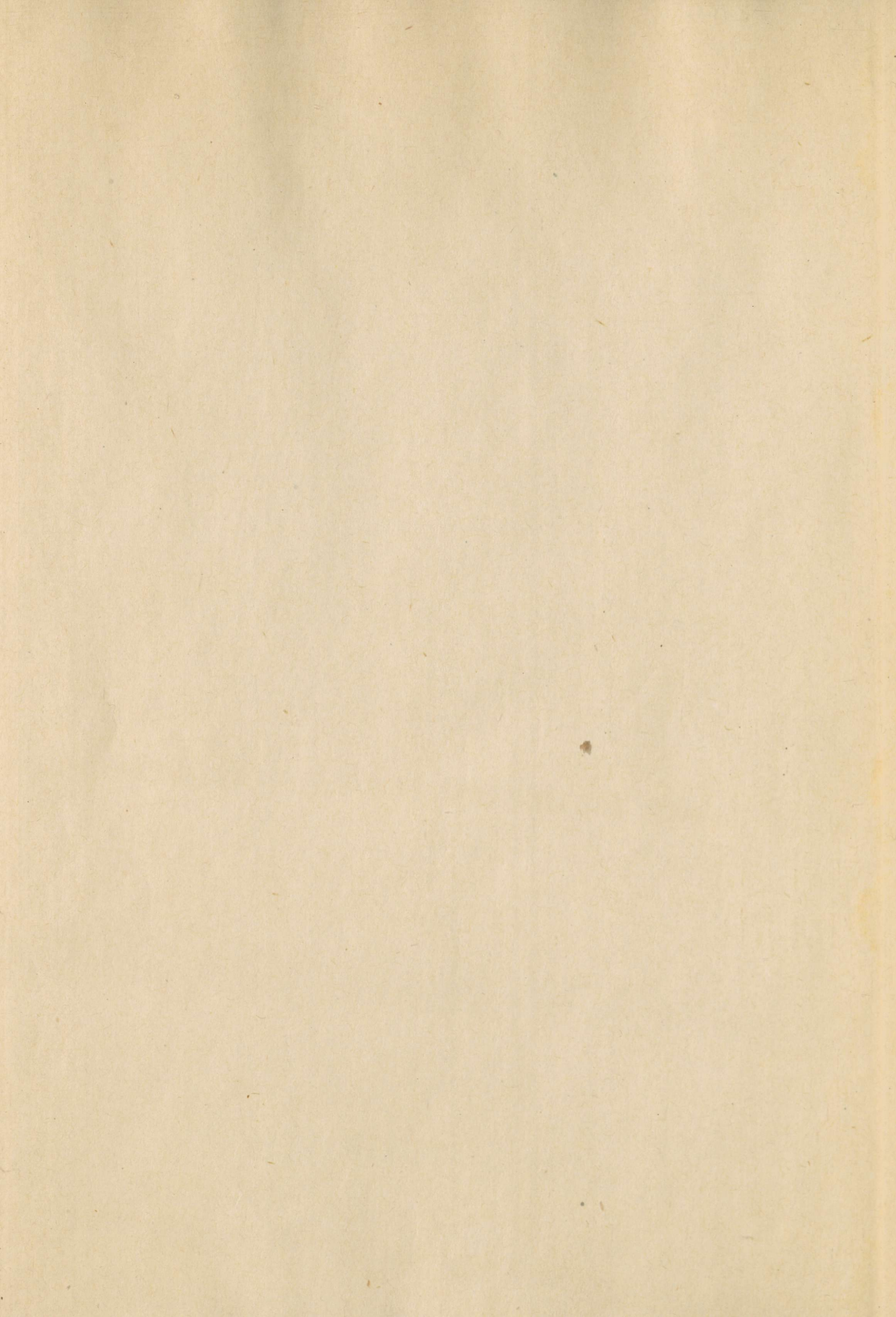
Oleks tarvilik, et organoterapötilised preparaadid saaksid hüstoloogiliselt mikroskoobi abil uuritud, mis võimaldab võltsimisaineid kindlaks määrata. Tuleks ära määrata ka tuha- ja ekstraktihulk ning kuivjääk. Loodetavasti töötatakse lähemal ajal kõikide preparaate kohta tõestamise ja väärtusmääramise meetodid välja.











es

TÜ RAAMATUKOGU



10300016174387