

BIOLOGJA LEKARSKA

Wydawana pod kierunkiem Dr. S. OTOLSKIEGO

Łok XIV. — Nr. 10

Grudzień 1935

SPRAWOZDANIE Z DRUGIEJ KONFERENCJI DLA STANDARYZACJI HORMONÓW PŁCIOWYCH¹⁾

odbytej w Londynie w dn. 15 — 17 lipca 1935²⁾

W S T Ę P.

Konferencja, która się odbyła w roku 1932 pod protektorem Organizacji higieny³⁾ wyjaśniła, że badania nad hormonem rurowym posunęły się na tyle, iż można określić wzorzec międzynarodowy do mianowania tego hormonu. Wzorzec ten zresztą został ustalony na powyższej Konferencji.

W ciągu następnych dwóch lat wiadomości nasze w tej dziedzinie szybko posunęły się napród. W połowie roku 1934 stwier-

¹⁾ W Konferencji powyższej brali udział:

H. Dale (Londyn), (*Przewodniczący*).

Dr. A. S. Parkes (Londyn). |

Dr. R. Gautier (Genewa). | (*Sekretarze*).

Dr. W. M. Allen (Rochester), Nowy Jork.

Prof. A. Butenandt (Gdańsk).

Prof. E. C. Dodds (Londyn).

Prof. E. A. Doisy (Saint - Louis - Missouri).

Dr. A. Girard (Paryż).

Dr. A. W. Greenwood (Edynburg).

Prof. F. C. Koch (Chicago).

Prof. E. Laqueur (Amsterdam).

Dr. G. F. Marrian (Toronto).

Dr. Ch. Miescher (Bazyleja),

oraz w charakterze ekspertów:

dzono, że wobec szerokiego stosowania pochodnych dwuhydroksylowych hormonu rujowego oraz różnych preparatów benzoilowych, istniejący wzorec hydroksyketonowy nie był wystarczający do porównywań różnych preparatów. Członkowie Konferencji z roku 1932 wyjaśnili, iż taki stan rzeczy nie jest zadowalający, lecz przeprowadzenie odpowiednich dyskusyj przy pomocy korespondencji jest niemożliwe. Dokonane w międzyczasie badania nad hormonem męskim, o którym w roku 1932 posiadano jedynie przybliżone pojęcie, doprowadziły do wniosku, że dyskusja na płaszczyźnie międzynarodowej jest usprawiedliwiona. Mac Gee (Chicago) stwierdził w roku 1927, iż zanikający grzebień kapłona może zwiększyć się ponownie o ile podać zwierzęciu lipoidalne części wyciągu z jąder byka.

Badania powyższe były przeprowadzone następnie w szerszym zakresie przez Moore, Kocha i Gallaghera, którzy stwierdzili, że zaburzenia u gryzoniów wywołane przez kastrację zmniejszały się lub nawet ustępowały po podawaniu im wyciągów z jąder. Dzięki tym badaniom dawniej już istniejąca teoria uzyskała podstawę doświadczalną, stwierdzającą, iż w jądrach znajduje się wydzielina wewnętrzna, regulująca wzrost i działanie wtórnych cech samczych.

Wkrótce potem Loewe i jego współpracownicy wykazali, że lipoidalne części moczu męskiego działają w podobny sposób,

Prof. J. H. Burn (Londyn).

Dr. R. K. Callow (Londyn).

Prof. V. Korenchevsky (Elstree).

Dr. Ch. Lormand (Paryż).

Dr. K. H. Slotta (Wrocław).

²⁾ Zagadnienie standaryzacji hormonów płciowych, niezmiernie aktualne, niekiedy nasuwało wątpliwości co do samego sposobu ustalenia standardu. Uzupełniając sposoby mianowania, podane w zeszycie 8-m Biologii Lekarskiej b. r. redakcja przypuszcza, że stanowić będą one materiał, pozwalający na zorientowanie się Czytelnika w zawiłych problemach i wymogach kontroli, stawianych przez Ligę Narodów. Sprawozdanie powyższe jest zaczerpnięte z oficjalnego pisma Ligi Narodów: „Bulletin Trimestriel de l'Organisation d'Hygiène”. Genève, Septembre. 1935. Vol. IV. Nr. 3, str. 631.

³⁾ Bulletin trimestriel de l'Organisation d'Hygiène. 1935. Vol. IV. No. spécial. Str. 120.

co naprowadziło na myśl, że hormon męski lub inne ciało, posiadające tę samą czynność biologiczną, jest wydzielany przez ustrój w wymiernej ilości. B u t e n a n d t otrzymał w roku 1931 z mocz u osobników męskich ciało krystaliczne, które wywierało podobny wpływ na grzebień kapłona. Z następnych prac B u t e n a n d t a wynika, że ciało to, noszące nazwę androsteronu posiada następujący wzór empiryczny $C_{19}H_{30}O_2$. B u t e n a n d t wygłosił hipotezę, że ciało to czynne jest całkowicie uwodornioną pochodną cyklopentenofenantrenu, zawierającą grupę hydroksylową w położeniu 3 i grupę karbonylową w położeniu 17. R u z i c k a, któremu udało się dokonać syntezy ciała aktywnego wychodząc z epi-cholestanolu, potwierdził strukturę chemiczną androsteronu. Chociaż nie stwierdzono, że androsteron jest głównym hormonem męskim, wytwarzanym przez jądra, to jednak wydaje się, że może on być wzorcem dla określenia aktywności preparatu hormonu męskiego.

Biorąc pod uwagę powyższe rozważania, postanowiono w roku 1935 zwołać Konferencję, celem rozpatrzenia zagadnień związanych z niewystarczalnością obecnego wzorca hormonu rujowego oraz dla zbadania możliwości ustalenia wzorca aktywności hormonu męskiego.

W chwili powzięcia powyższej decyzji, został przygotowany — z produktu naturalnego — przez S l o t t a i B u t e n a n d t a — krystaliczny — progestatywny hormon ciała żółtego, otrzymany po raz pierwszy przez C o r n e r a i A l l e n a. Jednak nie wydawało się to możliwe i celowe zajęcie się powyższem zagadnieniem na tejże Konferencji. Wkrótce jednak synteza tego hormonu z pregnandiolu lub stygmasterolu zasadniczo zmieniła sytuację. Odkrycie to spowodowało rozszerzenie zakresu Konferencji i skłoniło do zajęcia się zbadaniem hormonu progestatywnego.

Podczas konferencji technicznych, zwołanych przez Organizację higieny wielokrotnie wyłaniało się zagadnienie czy pożądaną jest oparcie standaryzacji biologicznej na wzorcach na pojęciach jednostek aktywności, jeżeli zasady aktywne czynników terapeutycznych uprzednio rozważane były już zidentyfikowane i wyodsobnione w czystym stanie chemicznym. W roku 1925, podczas Konferencji w Genewie, na której była rozważana sprawa standaryzacji preparatów otrzymanych z nadnerczy, uznano na-

przykład jednołośnie, że preparaty te winny być mianowane przy pomocy metody biologicznej, chemicznej lub kolorymetrycznej, przyjmując jako miarę porównawczą czysty preparat adrenaliny lewoskrętnej. Jednak okazało się, że dla ustanowienia jednostki biologicznej określenia jej działania nie jest konieczne ustalenie wzorca międzynarodowego zwłaszcza dla ciała tak łatwo otrzymywanego jak adrenalina lewoskrętna. Uznano, że aktywność jakiegokolwiek preparatu adrenaliny, nawet jeżeli aktywność ta została ustalona przy pomocy biologicznych mianowań porównawczych, winna być oznaczona wagą odpowiedniej ilości czystej adrenaliny. Z drugiej strony, jak to wynika ze sprawozdania Drugiej międzynarodowej Konferencji dla standaryzacji witamin (1934) te same zasady zastosowano przy mianowaniu niektórych witamin zawartych w preparatach lub produktach spożywczych. Aktywność ich winna być oznaczona przez wagę czystej witaminy w nich zawartej.

W tej samej sprawie, Druga Konferencja dla standaryzacji hormonów płciowych zajęła zdecydowane stanowisko, przyjmując w wielu razach czyste ciała krystaliczne za wzorce międzynarodowe. Należy zaznaczyć, że chociaż metody określania miana posługują się wartościami biologicznymi, to jednak nie wynika z tego, że należy określać jednostkę aktywności czynnej biologicznej przy pomocy wagi danego wzorca chemicznie czystego, w tych razach kiedy równoważnik tej jednostki można oznaczyć w miligramach lub mikrogramach. W wielu razach, zwłaszcza kiedy ciała aktywne mogą być otrzymane w postaci względnie czystej, powyższa Konferencja zaleciła zastąpienie określeń w jednostkach aktywnych, określeniem wagowym i to możliwie najprędzej, gdy się to da skutecznie. Konferencja jest jednak zdania, że głównym jej celem było zamienienie jednostek konkurencyjnych i zmiennych, stosowanych przez niektóre wytwórnie, a oparte na intensywności odczynów otrzymanych na zwierzętach, na jednolite pojęcia jednostek, opartych na stałych preparatach wzorcowych. Konferencja jest zdania, że w preparatach niezupełnie czystych, pochodzenia naturalnego, koniecznym jest zachowanie określania aktywności w jednostkach międzynarodowych, conajmniej do czasu, kiedy nieporozumienia uprzednio wywołane stosowaniem jednostek opartych na działaniu na zwie-

rzętach nie zostanie rozproszone. Jednak nawet i w tych razach, Konferencja starała się zastąpić stopniowo mianowania, wyrażane w jednostkach międzynarodowych przez określenie wagowe czystego hormonu.

Jest po raz pierwszy, kiedy Konferencja międzynarodowa tego rodzaju zakresła postępowanie zdając sobie sprawę z wypływających stąd konsekwencji. Jeżeli przyjąć za pożądane, aby jednostki aktywności, ustąpiły miejsca odpowiednikom wagowym czynników aktywnych, to należy sobie zdać sprawę, że metody biologiczne o ograniczonym zakresie ścisłości, kosztowne i wymagające specjalnej umiejętności zawodowej, będą musiały być z czasem zastąpione przez określenia chemiczne z chwilą, gdy ścisłość i swoistość tych określeń dosięgnie ścisłości otrzymywanej przy badaniach na zwierzętach. Należy mieć nadzieję, że w miarę postępu chemii biologicznej, czynniki terapeutyczne, których aktywność może być mierzona jedynie na materiale zwierzęcym, będą mogły w przyszłości przejść do grupy ciał, dla których standaryzacja biologiczna będzie zastąpiona przez rozbiór chemiczny. Po osiągnięciu takiej ścisłości, jaką uzyskuje się na przykład przy określaniu wagowym alkaloidów zawartych w pewnych lekach roślinnych. Stąd też ostatnim wyrazem postępu standaryzacji biologicznej, jak i wogóle medycyny zapobiegawczej, byłoby zupełne zniesienie standaryzacji.

I. HORMONY RUJOWE.

Pierwsza Konferencja, badająca zagadnienia hormonów płciowych (Londyn, 1932), powzięła następującą decyzję: „Wobec stwierdzonych zmian w stosunku aktywności między postacią hydroksyketonową a innemi postaciami hormonu stosowanego w badaniach biologicznych, mających na celu określenie aktywności, członkowie Konferencji nie zalecają określania aktywności innych postaci przy pomocy proponowanych jednostek”. Powyższy stan rzeczy uległ w następstwie powikłań dalszym wskutek sztucznego wytworzenia dwóch pochodnych dwuhydroksylowych postaci hydroksyketonowej (postacie dwuhydroksylowej), z których jedna postać znajduje się w jajnikach, jak to wykazał

Prof. D o i s y, oraz wskutek otrzymania estrów monobenzoilowych tych produktów oraz ich postaci hydroksyketonowej.

Różne te postacie i pochodne hormonu posiadają równoważne znaczenie praktyczne jak i początkowo wydzielona postać hydroksyketonowa. Wzorzec przyjęty dla tej ostatniej postaci przez Pierwszą Konferencję nie nadawał się do mianowania porównawczego tych nowych postaci. Głównem więc zadaniem Konferencji było wybranie odpowiedniego wzorca do mianowania innych postaci hormonów, jak hydroksyketonowe i ich estry i preparatów zawierających jeden lub więcej tych estrów w stanie niezupełnie oczyszczonym. Po wyczerpującej dyskusji, Konferencja przyjęła następujące rezolucje:

I. Byłoby pożądanem, aby wytwarzanie preparatów hormonu rujowego było możliwie najszybciej i najdokładniej ograniczone do wytwarzania czystych preparatów różnych odmian hormonu, ich pochodnych chemicznych określonych lub mieszanin tych pochodnych tak, aby aktywność tych preparatów mogła być wyrażona wagowo, a określenie miana w jednostkach biologicznych zaniechane.

2. W preparatach, zawierających ciała chemicznie czyste tej grupy winny być zawsze dokładnie zaznaczone, waga i charakter chemiczny danego ciała. W preparatach, zawierających w stanie czystym ciała, które zostały przyjęte jako wzorce międzynarodowe do mianowania biologicznego (a mianowicie: postać hydroksyketonowa hormonu i benzoesan postaci dwuhydroksylowej, patrz 4), aktywność ich winna być narazie oznaczona w jednostkach międzynarodowych.

Aktywność preparatu niezupełnie oczyszczonego z obu tych postaci winna być oznaczona przez wagę przyjętego wzorca oraz w jednostkach międzynarodowych. Preparaty lub wyciągi niezupełnie oczyszczone winny być zawsze etykietowane tak, aby nie można było pomylić je z preparatami zawierającymi ciała czyste.

3. Dla wiadomości tych, którzy używają preparatów (lub wyciągów) niezupełnie oczyszczonych, zawierających inne postacie hormonów niż tworzące wzorzec, aktywność tych preparatów winna być podana w jednostkach międzynarodowych umieszczonych na etykietach naczyń, w których te preparaty znajdują się. Ja-

snem jest, że wartości wskazań mogą ulegać wahaniom stosownie do tego, czy miano było dokonywane na szczurach, czy na myszach, w zależności od metody rozpuszczania frakcjonowania produktu, oraz stosowanie do rozpiętości dawek i t. p. Dla uzyskania największej jednostajności w mianowaniu i dokładniejszej interpretacji wyników zebranych w odnośnym piśmiennictwie, Konferencja zaleca, aby każdy pakiet preparatu zawierał szczegółowe wiadomości techniczne, któremi posługiwano się dla określenia — wskazanych jednostek.

4. Oprócz istniejącego już wzorca międzynarodowego (postać hydroksyketonowa) będzie ustalony drugi wzorzec międzynarodowy. Będzie nim monobenzoesan postaci dwuhydroksylowej otrzymany przez benzoilowanie grupy hydroksyfenolowej, posiadający punkt topliwości (niekorygowany) przy 194 — 195° C.

5. Jednostką międzynarodową dla postaci benzoilowanych hormonu będzie swoista aktywność rujowa wywołana przez 0,1 gamma preparatu wzorca opisanego w punkcie 4.

Pomimo przyjęcia tej samej wagi (0,1 gamma) preparatu wzorcowego dla określenia jednostki postaci benzoilowych i jednostki postaci hydroksyketonowej, Konferencja przez to nie przyznaje obu tym jednostkom równoznaczne działanie biologiczne.

6. „National Institute for Medical Research” w Londynie podejmuje się pilnowania wzorca, który zostanie przygotowany przez równomierne zmieszanie prób czystego monobenzoesanu dwuhydroksylowej postaci hormonu (patrz punkt 4). Prof. Butenandt, Dr. Girard, Prof. Laqueur i Dr. Marrian ofiarowali potrzebne do tego ilości monobenzoesanu.

7. Preparaty benzoilowe hormonu winny być mianowane przez porównanie ich z nowym wzorcem monobenzoesanowym, a dla ustalenia różnicy między jednostkami określonymi w odniesieniu do tego wzorca, a określonymi przy pomocy wzorca hydroksyketonowego, pierwsze z nich winny nosić nazwę „jednostek benzoesanowych”.

8. Pod nazwą „swoistej aktywności rujowej” (activité oestrogène spécifique) należy rozumieć własność wywołania u dorosłej samiczki, pozbawionej jajników, wyraźnych zmian, cechujących normalną ruję. W obecnej chwili jedyną zmianą tego rodzaju bę-

dadą zdaniem Konferencji do określania aktywności ilościowej w porównaniu z preparatem wzorcowym jest szereg zmian prowadzących do stwierdzenia komórek nabłonka w wydzielinach z pochwy u szczurów lub myszy.

9. Można przeprowadzić z całą dokładnością porównania preparatu o nieznannej aktywności z wzorcem, celem określenia jego aktywności tylko przy identycznych warunkach stosowania tych dwóch preparatów i obserwowania skutków, a mianowicie:

- a) Wzorzec i preparat badany winny być podawane w jednakowych rozpuszczalnikach.
- b) Badane ciało winno być stosowane pod postacią wstrzykiwań wyraźnie podskórnych a nie domięśniowych.
- c) Preparat wzorcowy, jak i preparat badany, winny być stosowane w sposób pozwalający na powolne ich wchłanianie i w jednakowych rytmach. Warunki te zyskuje się przez stosowanie obydwóch preparatów, rozpuszczonych w jednakowym rozpuszczalniku olejowym (w tych razach wystarczy jedno wstrzyknięcie) lub też używając roztworów wodnych i stosując jednakową ilość wstrzykiwań (co najmniej w trzech porcjach).

Przerwy między wstrzykiwaniami winny być jednakowe w obu przypadkach i rozdzielone na okres co najmniej dwięciu godzin.

- d) Nabłonek pochwy zwierząt, winien być pobierany w jednakowych odstępach czasu zarówno od zwierząt, którym wstrzykiwano preparat wzorcowy, jak i od tych zwierząt, którym wstrzykiwano preparat badany. Zabieg ten winien być dokonywany co najmniej raz na dzień do czasu, kiedy zwierzęta powrócą do stanu międzyrujowego (dioestrus).

W dniu, kiedy jest spodziewany najsilniejszy odczyn, nabłonek należy pobrać co najmniej dwa razy w ciągu dnia.

Jeżeli przerwa między wstrzyknięciem a wystąpieniem najsilniejszego odczynu wynosi więcej, niż dwadzieścia cztery godziny, zarówno u zwierząt, którym wstrzyknięto preparat wzorcowy, jak i u zwierząt, którym wstrzyknięto preparat badany, to wyniki należy uznać za nieważne.

e) Celem porównania aktywności preparatu nieznanego z wzorcem, należy ustalić taką ilość preparatu nieznanego, która by wywołała odczyn, przyjęty za wzór dla zwierząt o tej samej wadze, jak i preparat wzorcowy. Każdy badacz obie-
rze metodę, którą uzna za właściwą do określenia tej rów-
norzędności aktywnej, z granicą błędu, nie przekraczającą
20% in plus lub in minus. Na zasadzie doświadczeń człon-
ków Komisji, dla dojścia do tego stopnia dokładności, na-
leży przy każdej metodzie zużyć conajmniej dwadzieścia
zwierząt na każdą dawkę.

10. Preparat wzorcowy winien być przechowywany pod po-
stacią bezwodnych kryształów, przy temperaturze 0°C ., lub ni-
żej, bez dostępu światła i śladów tlenu.

11. Ustalony preparat wzorzec będzie wydawany w zatopio-
nych ampułkach, zawierających każda około 20 miligramów pre-
paratu, wypełnionych suchym azotem. Odpowiednia ilość am-
pułek będzie oddana do dyspozycji poszczególnych krajów, któ-
re wydadzą je osobom zainteresowanym.

12. Narazie nie będą ustalone ani wzorce, ani jednostki dla
innych postaci hormonu rujowego lub jego pochodnych.

13. Europejscy członkowie Konferencji przyjęli następującą
nomenklaturę w pracach naukowych, dla określenia związków
rujowych:

postać hydroksyketonowa — oestron;
postać trójhdroksylowa — oestriol;
postać dwuhdroksylowa — oestradiol.

II. HORMONY MĘSKIE.

Konferencja badała możliwość ustanowienia wzorca i określe-
nia jednostki dla mianowania swoistej aktywności ciał, powodują-
cych aktywność hormonu męskiego. Po wyczerpującej dyskusji,
Konferencja przyjęła następującą rezolucję:

1. Ciało, znane pod nazwą androsteronu stanowi odnośny
wzorzec hormonów męskich, które można otrzymać w obecnej

chwili i które mogą być mianowane ilościowo metodami biologicznymi.

2. Wzorzec będzie się składał z czystego preparatu krystalicznego androsteronu, otrzymanego sztucznie i będzie posiadał następujące cechy:

punkt topliwości (poprawiony) 183,5 do 184,5 °C.

$\left[\alpha \right]_D^{20} + 97,3^\circ$ w alkoholu absolutnym

3. „National Institute for Medical Research” w Londynie przechowa wzorzec i przygotuje go przez jednolite zmieszanie androsteronu uprzejmie obiecane przez Prof. Butenandt, Prof. Laquera i Dra Mieschera (5 g tego preparatu zostało już ofiarowane przez Dra Mieschera w imieniu firmy „CIBA” w Bazylei). Preparat wzorcowy będzie przechowywany pod postacią bezwodnych kryształów w temperaturze 0° C. lub niższej, zabezpieczony od światła i śladów tlenu. Preparat będzie wydawany w zatopionych ampułkach, zawierających każda około 250 mg preparatu i wypełnionych suchym azotem. Pewna ilość tych ampułek będzie wydana ośrodkom poszczególnych krajów w celu rozdania ich instytucjom i fabrykom, które posługują się tym wzorcem przy standaryzacji własnych produktów.

4. Jednostka aktywności będzie określona przez aktywność — oznaczona przy pomocy odczynu biologicznego — 0,1 mg powyższego wzorca. Ilość ta odpowiada mniej więcej dziennej dawce, wywołującej, po pięciodniowym jej podawaniu, zwiększenie się grzebienia kapłona, dające się łatwo wymierzyć.

5. Według danych, jakimi rozporządza Konferencja, próby oparte na rozroście grzebienia kapłona są obecnie dostatecznie swoiste dla ilościowych określeń porównawczych z preparatami wzorcami (Gallagher i Koch). Konferencja jest jednak zdania, że pożądana byłaby metoda mianowania biologicznego na ssakach. Z tej też racji Konferencja zaleca dokonanie porównawczych badań nad dokładnością i swoistością tego rodzaju metod.

6. Dla wiadomości tych, którzy używają preparatów niezupełnie oczyszczonych, zawierających inne postacie hormonów, niż

te, które stanowią wzorzec, aktywność tych preparatów winna być wskazana w jednostkach międzynarodowych na etykiecie naczynia, zawierającego preparat. Wartość tych jednostek może ulegać zmianom, zależnie od techniki dokonanych badań. W związku z powyższym Konferencja zaleca, aby do każdej paczki preparatów były dołączone szczegółowe wskazówki techniczne określania ilości podanych jednostek. Ma to na celu otrzymanie możliwie największej jednolitości w mianowaniu i najbardziej właściwe tłumaczenie wyników zestawionych w odnośnem piśmieniu.

7. W preparatach, zawierających ciała czyste tej grupy, dokładna waga i własności chemiczne danego ciała winny być oznaczone równocześnie z określeniem aktywności w jednostkach międzynarodowych. Aktywność preparatu (lub wyciągu), zawierającego ciała niezupełnie oczyszczone, winna być określona przy pomocy podania wagi wzorca oraz zapomocą jednostki. W preparatach lub wyciągach oczyszczonych należy podać, czy materiałem wyjściowym jest mocz, czy jądra, czy też oba zarem oraz w jakim stosunku.

8. Porównanie preparatu nieznanego z preparatem wzorcowym, mające na celu określenie aktywności swoistej, może być dokonane dokładnie tylko o ile warunki w jakich oba preparaty były stosowane są jednakowe, a wyniki są identyczne, a zwłaszcza:

a) Zarówno wzorzec, jak i nieznaną preparat winny być stosowane w identycznych rozpuszczalnikach. Sposób stosowania winien być jednakowy zarówno dla wzorca, jak i dla ciała mianowanego.

b) Jedynym sposobem stosowania, zalecanym przez Konferencję są wstrzykiwania do mięśni piersiowych. Byłoby jednak wskazane zbadanie, jaka jest różnica ścisłości w metodach, opierających się na wstrzykiwaniach do grzebieni lub też stosujących odnośne preparaty na powierzchnie grzebienia.

c) Jeżeli, jak to jest zazwyczaj, ilość ogólna preparatu jest podzielona na dawki dzienne, to zarówno ilość wstrzykiwań jak i odstępy czasu winny być takie same dla preparatu wzorcowego i dla ciała podlegającego mianowaniu.

d) Przy porównywaniu aktywności preparatu nieznanego z pre-

paratem wzorcowym, należy dążyć do ustalenia, jaka dawka preparatu nieznanego wywołuje identyczny odczyn ilościowy jak i wiadoma dawka wzorca. Dawka ta winna być określona podczas doświadczenia i oparta na krzywej otrzymanej na zasadzie krzywej badań, otrzymanej na zasadzie wyników badań na tych samych gatunkach ptaków.

9. W sprawie działalności biologicznej preparatu hormonów męskich otrzymanych sztucznie, obecnie nie posiadamy danych, któreby nam pozwalały na sformułowanie zaleceń, sposób ich standaryzacji. Jeżeli chodzi o preparaty tego rodzaju, to przyjęty wzorec androsteronu, nie stanowi odpowiedniej podstawy dla mianowań porównawczych, wyrażonych w jednostkach i opartych na równoległości otrzymanych wyników.

III. HORMON PROGESTATYWNY CIAŁKA ŻÓŁTEGO.

Konferencja badała możliwość utworzenia wzorca i określenia jednostki dla mianowania hormonu progestatywnego ciała żółtego. Po wyczerpującej dyskusji Konferencja przyjęła następujące rezolucje:

1. Konferencja zaleca przyjęcie w słownictwie naukowym nazwy „Progesteron” określającej czysty, krystaliczny progestatywny hormon żółtego ciała.

2. Międzynarodowym preparatem wzorcowym hormonu progestatywnego będzie progesteron czysty, wykrystalizowany w igiełki i posiadający następujące cechy:

topliwość (nie poprawiona) 121 °C

$$\left[\alpha \right]_D^{20} + 200^\circ \text{ w } \text{CHCl}_3$$

3. Jednostką międzynarodową będzie swoista aktywność progestatywna, wywołana przez 1 mg preparatu wzorcowego międzynarodowego.

4. W obecnym stanie naszych wiadomości kryterjum, służącym do określenia aktywności tego hormonu, wyrażonem w jednostkach międzynarodowych, winno być powstanie odczynu progestatywnego.

5. Jediną metodą praktycznie określającą odczyn progestatywny, o którym posiadamy dostateczne wiadomości, dla wyprowadzenia wniosków, jest metoda oparta na stopniu proliferacji endometrium samicy królika. Sposób ten może być zastosowany jedynie u dorosłej samicy, pozbawionej jajników po spółkowaniu (C o r n e r i A l l e n), lub u samicy niedojrzałej płciowo, po zastosowaniu hormonu rujowego (C l a u b e r g).

6. Porównanie preparatu badanego z wzorcem, w celu oznaczenia jego specyficznego aktywności, może być dokonane z zupełną dokładnością tylko przy identycznych warunkach stosowania obu preparatów i notowania wyników. Zarówno preparat wzorcowy jak i preparat nieznan winny być podawane w identycznych rozpuszczalnikach.

7. Preparat wzorcowy winien być przechowywany w formie kryształów bezwodnych, w temperaturze 0° C. lub niższej, bez dostępu światła i śladów tlenu.

8. Po ustaleniu preparatu wzorcowego, będzie on wydawany w zatopionych ampułkach, zawierających po ok. 100 mg każda i wypełnionych suchym azotem. Potrzebna ilość ampułek będzie oddana do dyspozycji poszczególnych krajów, które będą je rozdzielały między zainteresowanymi.

9. W preparatach, zawierających czyste ciała tej grupy, należy oznaczyć dokładnie wagę i właściwości tych ciał. Jednocześnie winna być podana ich aktywność w jednostkach międzynarodowych. Aktywność preparatu (lub wyciągu) zawierającego ciała niezupełnie oczyszczone winna być oznaczona przez podanie wagi zawartego wzorca oraz w jednostkach.

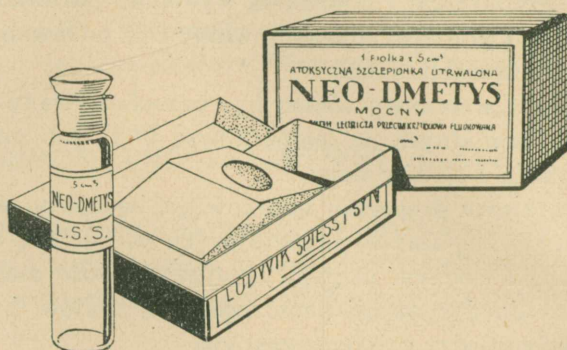
IV. HORMONY GONADOTROPOWE.

Konferencja sądzi, że zagadnienie hormonu gonadotropowego, otrzymanego z przedniego płata przysadki mózgowej oraz z moczem jest zbyt ściśle związane z zagadnieniem innych hormonów tegoż przedniego płata przysadki mózgowej, by można było je z korzyścią omawiać na tem posiedzeniu.

NEO-DMETYS

**Atoksyczna szczepionka
lecznicza przeciwkrztuścowa**

utrwalona fluorkiem



Leczenie krztuśca we wszystkich okresach.

**Stosowana w postaci wstrzykiwań
domięśniowych lub podskórnych.**

NEO-DMETYS normalny — zawiera 1 miliard prątków Bordet Gengou w 1 cm³.
Pudełko 6 amp. po 1 cm³.

NEO-DMETYS mocny — zawiera 5 miliardów prątków Bordet Gengou w 1 cm³. Fiolka hermet. zamykana do dawkowania indywidualnego zawiera 5 cm³ szczepionki NEO-DMETYS mocny.

P.-H. Z. CH. LUDWIK SPIESS I SYN S. A. WARSZAWA

ZAGADNIENIA Z FIZYKOCHEMJI BIOLOGICZNEJ

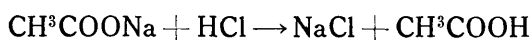
Podał

DR. F. MEIDINGER.

pH

Pojęcie pH może być przedstawione z dwóch odmiennych punktów widzenia: ze strony chemicznej i ze strony fizycznej.

A) Z punktu widzenia chemicznego stwierdzono dawno obecność słabych i mocnych kwasów, słabych i mocnych zasad. Można d konać przemieszczenia kwasu octowego z octanu sodu przy pomocy kwasu solnego. Uzyskuje się wówczas chlorek sodu i kwas octowy.



W równaniu tem, kwas octowy jest słabszy od kwasu solnego, Podobne przykłady można podać i w odniesieniu do zasad.

Wiadomo, że roztwór obojętnego węglanu sodowego posiada odczyn wybitnie zasadowy. Rozczyn siarczanu miedzi, natomiast jest bardzo kwaśny.

W analizach chemicznych aby zmniejszyć kwasotę roztworu zawierającego mocny kwas używa się następującego odczynu:

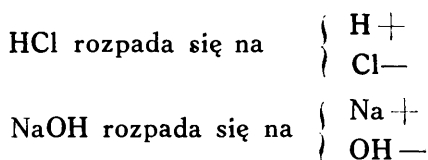


Wreszcie niektóre ciała mogą odgrywać rolę kwasów w obecności nadmiaru silnej zasady, lub też zasady w obecności mocnego kwasu.

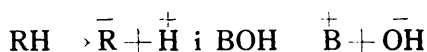
B) Z punktu widzenia fizycznego zjawiska elektrolityczne

zbadane przez Faraday'a, Grotthusa, Clausiusa, Planckę, a zwłaszcza Arrheniusa wykazały, że woda jest słabym przewodnikiem elektryczności. Rozczyny były podzielone na dwie grupy: grupę która nie przewodzi prądu i grupę roztworów przewodzących. Według fizyków kwasy, sole i zasady rozpuszczone w wodzie dzielą się na dwie części o różnorodnej biegunowości i noszą nazwę jonów.

Naprzykład:



Ogólnie mówiąc



1-o *Kwasem jest ciało, które w roztworze wyzwała wolne jony H.*

2-o *Zasadą jest ciało, które w roztworach wyzwała wolne jony OH.*

W roztworze ciała, będącego przewodnikiem elektrycznym czyli *elektrolitem*, drobiny niezdisocjowane oraz jony tworzą pewien układ równowagi, który zależy od stężenia i temperatury. W stałej temperaturze przy zmianie stężenia, równowaga ulega przemieszczeniu w myśl *prawa o czynnych masach*.

Odczyny chemiczne są proporcjonalne do mas czynnych, czyli do mas w odniesieniu do jednostki objętości każdego ciała.

Jeżeli V będzie oznaczało szybkość reakcji, to jest ilość utworzonego związku w pewnej jednostce czasu, m i m' stężenia ciała biorących udział w odczynie, to K będzie wyrażało współczynnik szybkości reakcji, zależny od charakteru substratów

$$V = K \cdot m \cdot m'.$$

Po zastosowaniu do odczynu równowagi między 4-ma ciałami o różnorodnym stężeniu m m' otrzymamy m₁, m'₁.

Stąd

$$K m m' = K_1 m_1 m'_1$$

Ostwald zastosował prawo powyższe do jonów.

A^- oznacza anion

C „ kation

Otrzymamy wówczas $(A^-) \times (C^+) = k (AC)$

$$k = \frac{(A^-) \times (C^+)}{AC} \text{ stała dysocjacji.}$$

W ten sposób tłumaczy się dwa rodzaje dysocjacji.

1-o Dysocjacja kwasów i zasad.

Jeżeli zastosować wzór ten do połączeń chemicznych, wyżej podanych to:

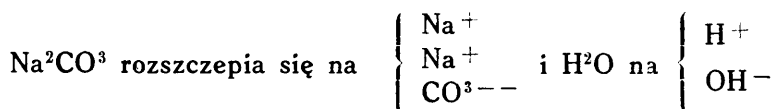
jeżeli stała HCl będzie równa 100, to stała CH^3COOH będzie wynosiła 0,4 l.

Również amoniak jest słabą zasadą w stosunku do ługu potasowego.

2-o Dysocjacja hydrolityczna.

W ten sposób można tłumaczyć odczyny roztworów wodnych. Na^2CO^3 i $CuSO^4$. Przy wypisywaniu równań dysocjacji tych związków i dysocjacji wody otrzymuje się kolejno.

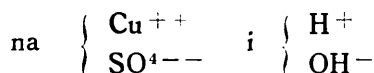
Dla Na^2CO^3 w obecności H^2O ,



które łącząc się tworzą $H^2 + CO^3 \rightarrow H^2CO^3$, słaby kwas, słabo dysocjowany, o słabym przewodnictwie.

$Na + OH \rightarrow NaOH$, silna zasada, silnie zdysocjowana, o wysokim przewodnictwie: co powoduje, że odczyn roztworu będzie zasadowy.

$CuSO^4$ w obecności wody dysocjuje



które po połączeniu dają

$SO^4 - H^2 \rightarrow SO^4H^2$, silny kwas, silnie zdysocjowany, o wysokim przewodnictwie.

$\text{Cu} + \text{OH} \rightarrow \text{Cu}(\text{OH})^2$ słaba zasada, słabo zdysocjowana, o słabym przewodnictwie.

Stąd też kwasota roztworu wodnego. Powyższe przypadki dysocjacji, wywołanej przez wodę, są przykładami *dysocjacji hydrolitycznej*.

1-o W roztworach wodnych kwasy lub zasady są tem silniejsze im bardziej są one zjonizowane. Stopień jonizacji określa ich siłę.

2-o Sole mineralne są zdysocjowane lub zjonizowane w roztworze wodnym.

C) Rozpatrzmy jednocześnie z punktu widzenia fizycznego i chemicznego zjawisko zobojętnienia kwasu przez zasadę.

Stężenie jonów wodorowych w 10/N roztworze HCl wynosi właściwie 0,091 N.

N/10 CH^3COOH posiada stężenie jonów wodorowych 0,0013 N.

Liczbę tę wskazują *rzeczywistą kwasotę* powyższych roztworów elektrolitycznych.

Przy zobojętnianiu jednego z tych roztworów 10-cio normalnym roztworem ługu; pierwsze krople roztworu neutralizują drobiny zdysocjowane. Po zakłóceniu równowagi, według prawa działania mas, pewna liczba drobin kwaśnych ulega dysocjacji aż dochodzi do dysocjacji całkowitej kwasu.

W tym momencie lakmus zmienia barwę w stronę zasadowości. Ilość dodanego roztworu ługu sodowego będzie jednakowa dla obu roztworów wyżej rozpatrywanych, to jest dla CH^3COOH N/10 i HCl N/10, ilość ta nie wskazuje kwasoty obecnej lecz wskazuje kwasotę potencjalną obu tych kwasów.

Stąd można napisać:

kwasota ogółu = kwasocie obecnej wolnych jonów + kwasota potencjalna drobin niezdisocjowanych.

W biologii ważniejsze znaczenie posiada kwasota obecna.

D) Określenie ilości jonów H w roztworze.

Przy badaniu przewodnictwa różnych roztworów stwierdzono, że czysta woda jest złym przewodnikiem, jest ona lekko zjonizowana na jony H i OH tak, że można napisać:

$$\frac{\text{H} \times \text{OH}}{\text{H}^2\text{O}} = K$$

wobec tego, że mianownik jest duży w stosunku do licznika, można napisać:

$$(\text{H}^+) \times (\text{OH}^-) = K_1$$

z określenia wynika, że czysta woda jest obojętna, czyli posiada jednakową ilość jonów H i jonów OH.

$$K_1 = 1 \times 10^{-14}$$

Stąd więc stężenie jonów H wynosi 10^{-7} .

Płyn obojętny posiada stężenie jonów H równe 10^{-7} na 1000.

Po dodaniu niewielkiej ilości kwasu do wody, kwas rozpada się na R^- i H^+ , stężenie jonów H zwiększa się, dochodząc na przykład do 1×10^{-5} .

Odwrotnie, przy dodaniu zasad, stężenie jonów H zmniejsza się i dochodzi na przykład do 1×10^{-8} .

Dla ułatwienia znakowania Sørensen zastosował logarytm ze zmienionym znakiem tej cyfry i określił go znakiem pH.

pH jest logarytmem ze zmienionym znakiem liczby, wyrażającym stężenie jonów H.

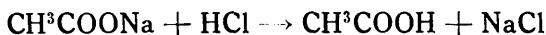
pH roztworu obojętnego równa się 7.

pH roztworu kwaśnego waha się między 0 a 7.

pH roztworu zasadowego waha się między 7 a 14.

Przy wykreślaniu krzywej ilości kwasu lub zasady, potrzebnej do zmienienia pH zarówno w kierunku kwasowości jak i zasadowości stwierdza się, że ilość kwasu lub zasady jest tem większa im bardziej odchyła się od punktu obojętnego. Wrażliwość jest największa w pobliżu punktu obojętnego.

Przy pomocy powyższych pojęć o dysocjacji, zrozumiałem się staje, że roztwór HCl staje się mniej kwaśny po dodaniu takiej soli kwasu, jak CH_3COONa .



Wzór powyższy wskazuje na tworzenie się CH_3COOH , kwasu słabszego od HCl.

Wynika stąd, że jeżeli do dwóch roztworów: HCl i $\text{CH}_3\text{COONa} + \text{CH}_3\text{COOH}$, posiadających jednakowe pH, dodać po jednakowej ilości HCl, to pH pierwszego roztworu będzie niższe od pH drugiego roztworu.

Według wzoru wyżej podanego w drugim przypadku, całkowita ilość kwasu solnego zostaje przemieniona na NaCl i CH^3COOH , który jest kwasem słabszym od HCl. Wynika stąd, że mieszanina $\text{CH}^3\text{COONa} + \text{CH}^3\text{COOH}$ posiada własności *roztworu buforowego*. Rozczyny powyższe podlegają następującym prawom:

Kwasy lub zasady słabe zmieszane z ich solami silnie zjonizowanymi podlegają jonizacyjnemu cofaniu się.

CH^3COONa jest silnie zjonizowane na $\left\{ \begin{array}{l} \text{CH}^3\text{COO}^- \\ \text{Na} \end{array} \right.$

E) Niektóre połączenia posiadają własności odgrywania roli kwasów w obecności nadmiaru silnych zasad i roli zasad w obecności silnych kwasów. Same przez się związki te są rzadko kiedy zupełnie obojętne, gdyż wykazują tendencje kwasowe lub zasadowe. Sole utworzone przy pomocy hydrolyzy wskazują, że połączenie takie działa częściej w jednym kierunku niż w drugim. W środowisku o pewnym stężeniu i pewnym odczynie, dysocjacji ulegają również jony H i OH. Stan takiego połączenia zwanego *związkiem amfoterycznym*, może być określony przy pomocy prądu elektrycznego. Je, żeli niema przenoszenia się jonów w jednym lub drugim kierunku, to moment taki nazywa się *punktem izoelektrycznym*.

Oдноśny pH, różniący się od obojętnego pH jest pH izoelektrycznym.

Cechy charakterystyczne każdego amfolit.

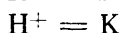
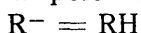
Kwasy aminowe	pH i
—	—
Glikokol	5,18
Tyrozyna	6,41
Kwas aspartakowy	2,8 do 5,3
Alanina	6,16

F) Metody mierzenia pH.

1-o Metody wskaźników barwnych. W pewnem przybliżeniu można uważać wskaźnik barwny za bardzo słaby kwas organiczny RH, posiadający własność dysocjowania się przy wy-

zwalaniu anionów R, które nie posiadają tej samej barwy co drobina niezdysojowana. Jeżeli do takiego roztworu dodać roztwór kwasu, to zmniejsza się ilość jonów R, posiadających pewne zabarwienie, przy jednoczesnym zwiększeniu się ilości drobin niezdysojowanych innej barwy. Odwrotne jest zjawisko jeżeli dodać zasady.

W połowie drogi zmiany barwy będziemy mieli:



Przy pomocy różnych wskaźników barwnych, z których każdy posiada znaną i stałą wartość dysojacyjną, można określić pH danego roztworu. Wartość ta będzie równa stałej K wskaźnika, w połowie drogi zmiany barwy roztworu.

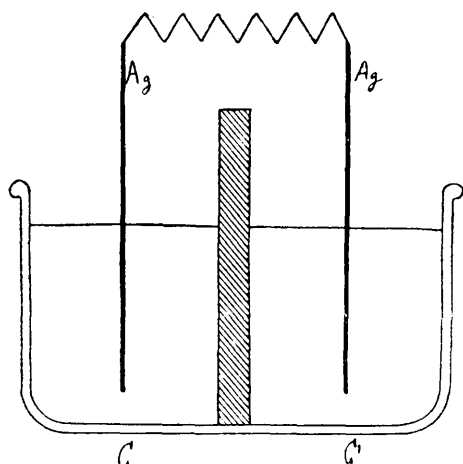
Metoda ta nosi nazwę *metody widełkowej*. Ułatwienie jej polega na zastosowaniu wszechstronnych wskaźników, wykazujących tę lub inną część skali pH.

Obok metody powyższej, stosowana jest również *metoda skali buforowej*. Do celu powyższego przygotowuje się serię ciał buforowych o znanym pH. Przez porównanie roztworów tych z barwą roztworów badanych, przez dodawanie jednakowej ilości barwnika, zdąża się do uzyskania jednakowego kolorymetrycznego zabarwienia.

Przy metodzie tej należy się liczyć z pewną ilością błędów. W pierwszym rzędzie należy zwrócić uwagę na warunki stężenia wskaźników. Następnie należy brać pod uwagę błąd, wynikający z charakteru danego wskaźnika, t. zw. błąd solowy. Błąd ten jest swoisty dla każdego wskaźnika i tak na przykład nitrofenole posiadają błąd solowy mały; błękit nilowy natomiast posiada dosyć duży błąd solowy. W odniesieniu do niektórych wskaźników odgrywa pewną rolę *błąd proteinowy*, silny dla czerwieni kongo, słaby natomiast w odniesieniu do para-nitro-fenolu.

²⁰ Metoda elektrometryczna. Metoda ta opiera się na zasadzie stosu galwanicznego. Jest to naczynie, zawierające dwa przedziały, w każdym z nich srebrna elektroda es zanurzona do roztworu azotanu srebra o różnym stężeniu. Obie elektrody są połączone ze sobą. Wytwarza się prąd, który przebiega od

roztworu bardziej stężonego do roztworu mniej stężonego. W roztworze powyższym srebro odkłada się na elektrodzie



Rycina 1.

Nernst stwierdził stosunek zachodzący między siłą elektromotoryczną i stężeniem C i C'.

$$E = 0,0019837 \frac{T}{n} \log \frac{C}{C'}$$

T = ciepłota absolutna

n = wartość danego kationu.

Przy pomocy tego wzoru można określić nieznanne stężenie jonu w odniesieniu do znanej koncentracji tegoż samego jonu.

Do celu powyższego używa się platynowej elektrody pokrytej czernią 'platynową i nasyconej H.

Stwarza się następujący układ:

Błazka platyny platynowanej, nasyconej H²

Rozczyn o normalnem stężeniu jonów H

Błazka platyny nasyconej H²

Rozczyn o niewiadomem stężeniu jonów H.



Rycina 2

Przegroda porowata.

Wzór będzie następujący:

$$E = 0,0019837 \quad T \log \frac{1}{H}$$

$$\log \frac{1}{H} = \text{pH}$$

Stąd, znając E i T można określić pH .

W praktyce przygotowuje się następujące zestawienie:

1^o elektroda gazowa, składająca się z platynowanej platyny i atmosfery H^2 .

2^o Badany roztwór. Całość tych dwóch składników stanowi elektrodę H^2 .

3^o Elektroda kontrolna, inaczej zwana elektrodą kalomelową, składają się z kalomelu, rtęci i nasyconego roztworu KCl .

Po zastosowaniu do zespołu teorematu Nernsta otrzymamy

$$\text{pH} = \frac{E - E_0}{B}, \text{ gdzie}$$

E jest siłą elektromotoryczną zespołu.

E_0 siłą elektromotoryczną stosu kalomelowego

$$B = 2,3 \frac{RT}{F} = 0,001983 \, T$$

T : ciepłota absolutna.

Siła elektromotoryczna stosu jest określona przy pomocy metody tak zwan j oporowej.

Metoda ta jest bardziej ścisła od metody kolorymetrycznej. Służy ona do określenia roztworów buforowych, używanych w metodzie kolorymetrycznej.

Nowe połączenie syntetyczne fosforu i żelaza

EFISAN



Sól dwuetyloaminożelazowa kwasu inozytofosforowego z dodatkiem metyloarsynianu sodowego oraz substancji smakowej w roztworze wodnym.

PODNOŚI ilość czerwonych ciałek krwi

PODNOŚI zawartość fosforu w kośćcu, układzie nerwowym i mięśniowym.

PODNOŚI wagę, łaknienie i siły fizyczne.

DZIECIOM: od 2 do 7 lat, 1—2 razy dziennie po $\frac{1}{2}$ łyżeczki przed jedzeniem.

od 7 do 15 lat, 1—2 razy dziennie po $\frac{1}{2}$ — 1 łyżce stołowej, przed jedzeniem.

DOROSŁYM: 2—3 razy dziennie po łyżce stołowej przed jedzeniem.

Flakony po 125 g

P.-H. Z. CH. **LUDWIK SPIESS I SYN** S. A. WARSZAWA

ZAGADNIENIA Z FIZYKOCHEMJI BIOLOGICZNEJ

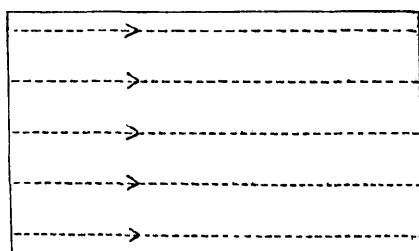
LEPKOŚĆ

podał

Dr. F. MEIDINGER.

Lepkość nie jest zjawiskiem jednolitem. Niema jednej lepkości, są natomiast różne postacie lepkości. Można to udowodnić na następujących przykładach.

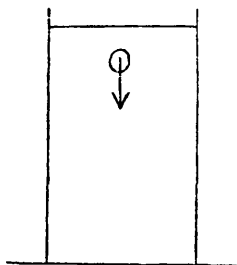
a) Wyobraźmy sobie wolne wyciekanie jakiegoś płynu z rury o pewnym przekroju. Osiowa część płynu będzie wyciekała szybciej od części bocznych, będących w zetknięciu ze ścianami rury. W przykładzie naszym rura winna być włoskowata,



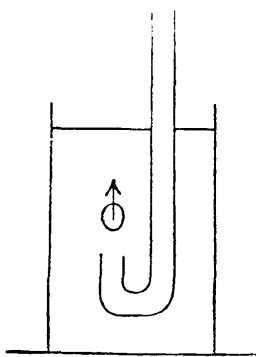
Ryc. 1

a ciśnienie niezbyt wysokie, aby nie wywoływać zjawiska wirowania.

b) Przy opadaniu kulki metalicznej, lub przy podnoszeniu się na powierzchnię płynną pęcherzyka gazowego, oba ciała zachowują stałą szybkość.

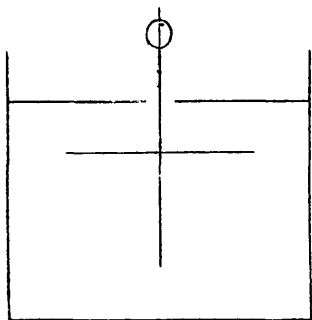


Ryc. 2

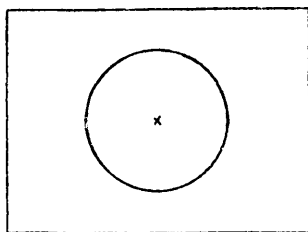


Ryc. 3

c) Do płynu zanurza się metalowy krążek tak, aby był w płaszczyźnie poziomej; krążek ten jest uwieszony na pionowej nitce. Jeżeli teraz skrócić nitkę pod pewnym kątem, to mogą wystąpić dwa zjawiska: w płynach takich jak gliceryna, po pewnym czasie krążek skróci się i uzyska swój stan równowagi. Po zatrzymaniu się stwierdza się, że wykonał on obrót pod kątem zupełnie takim samym, jaki wynosił skręt nitki.



Ryc. 4



Ryc. 5

W płynach takich jak roztwór żelatyny, krążek skracając się obraca się o kąt mniejszy, niż wynosił on przy skręcaniu się nitki. W pierwszym z tych przypadków będziemy mieli do czynienia

nia ze zjawiskiem lepkości natomiast w drugim przypadku zjawiska tego nie będzie i będzie to raczej pewna oporność.

Jednak z tych dwóch pozornie różnych zjawisk można wprowadzić *ogólne* pojęcie.

W płynie rozróżniamy dwie płaszczyzny równoległe, posiadające wspólną powierzchnię. W przypadku rurki włoskowatej płaszczyzny te są styczne z dwoma kołami koncentrycznymi z odpowiednimi punktami, gdzie jeden i ten sam promień przecina dwa koła. W przypadku kuli gazowej lub metalowej, będą one styczne w tych samych warunkach z dwiema sferami koncentrycznymi kulki metalowej lub gazowej, przyczem promień znajduje się w płaszczyźnie poziomej, prostopadłej do kierunku spadku lub podnoszenia się. Podczas ruchu płynu lub kulki, płaszczyzna P, najbardziej zbliżona do środka ruchu O (w przypadkach rurki włoskowatej będzie to oś geometryczna rurki, a w przypadku kuli — środek jej) przemieści się równoległe do siebie samej z szybkością V. Płaszczyzna P' bezpośrednio zewnętrznie oddzielona od poprzedniej przestrzenią d, przemieści się równoległe do niego w tym samym kierunku. Szybkość jego będzie tem większa im większa będzie szybkość pierwszej płaszczyzny i im mniejsza będzie przestrzeń d. Druga płaszczyzna będzie pociągnięta przez siłę f, według następującego wzoru:

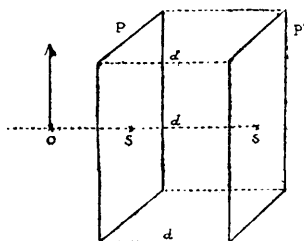
$$f = K \frac{VS}{d}$$

gdzie K jest współczynnikiem lepkości, swoistym dla danego płynu i wyrażonym w dynach na cm² i w ciągu sekundy,

V szybkością pierwszej płaszczyzny P,

S płaszczyzną równą obu płaszczyznom,

d przestrzenią, rozdzielającą dwie płaszczyzny.



Ryc. 6

Jednostką jest „poise“, która praktycznie posiada wartość stukrotną lepkości wody przy 20° C. Lepkość wyrażona w poazach jest *lepkością absolutną*.

Prawa lepkości. — Lepkość jest jedynym zjawiskiem, które tłumaczy się różnemi postaciami.

Dla obliczenia lepkości w tych razach należy wyjść z różnych prawideł.

Rozpocznijmy od płynów jednolitych, poczem przejdziemy do płynów różnorodnych, bardziej złożonych.

1. *Płyny jednolite*. — Poiseuille wykazał, że przy przeciekaniu tego rodzaju płynów przez rurki włoskowate, płyn wycieka z szybkością zmienną, zależną od ciśnienia wywieranego na ten płyn.

Ilość płynu -q-, który wycieka w określoną ilość czasu -t- można określić przy pomocy następującego wzoru:

$$q = \frac{\pi P R^4}{8 n L} tK$$

we wzorze tym P oznacza ciśnienie wywierane na rurkę,

t długość drogi przebytej w rurce

R „ promień światła rurki

n „ lepkość

k oznacza stałą = $\frac{\pi}{8}$ g; g = 980 C. G. S.

Wzór ten ma zastosowanie jedynie w odniesieniu do długich rurek włoskowatych. Szybkość wyciekania nie powinna być duża, aby uniknąć zjawisk wirowania lub innych zjawisk hydraulicznych. Ilość wyciekającej wody przy 15°, wyrażona w $\frac{\text{cm}^3}{\text{sek.}}$ powinna być mniejsza od 28-krotnego przekroju rurki, wyrażonego w cm.

b) Jeżeli do płynu wrzucić małą kulkę metalową, to po pewnym czasie szybkość jej opadania będzie stała. Siła określona przez tarcie będzie według prawa Stockesa następująca:

R — promień kulki,

V — szybkość spadania kulki.

Jeżeli spoistość kulki będzie wyrażona przez D , a spoistość płynu przez małe d , to uzyskamy

$$\frac{4}{3} \pi R^3 (D - d) g = 6 \pi n R V$$

stąd

$$\frac{q}{2} n V = R^2 (D - d) g$$

w jednostkach C. G. S. $n = 217,7 \frac{R^2}{V} (D - d)$

2. *Płyny różnorodne.* — (Heterogenne). — Pod tą nazwą rozumiemy takie płyny, które posiadają własności koloidów, jak roztwór żelatyny, którą użyliśmy jako przykład w drugiej kategorii płynów, przy doświadczeniach ze skręcaniem poziomej blaszki okrągłej. Wyniki w tej grupie doświadczeń posiadają wyjątkowo duże znaczenie, gdyż płyny fizjologiczne posiadają własności koloidalne.

Uprzednio stwierdziliśmy, że płyny te często występują nie jako typowe płyny lepkie, lecz zawierające pewną oporność. W rzeczywistości płyny te zachowują się tak, jak skręcona nitka metalowa, która zawsze zdąża do odkręcania się. Płyny te wywierają na przeszkodę spotykaną po drodze pewien wpływ proporcjonalny do dokonanego skręcenia.

Oporność ta nie pozwala na pewne określenia lepkości, oparte na szybkości przepływu w ruwkach włoskowatych. Prawo Poiseuille'a stosuje się bowiem tylko do płynów nie posiadających tej oporności.

Chcąc określić lepkość płynów różnorodnych (heterogennych), takich jak koloidy, należy się upewnić, że: 1° szybkość wyciekania jest proporcjonalna do ciśnienia, 2° że ulega ona wahaniom jako czwarta wartość dżametu, to znaczy, że rurki o różnych średnicach wykazują przy jednym i tym samym płynie jednakowe wartości lepkości. Jeżeli płyny te nie odpowiadają powyższym warunkom, to według prawa Poiseuille'a należy je odrzucić.

Mając na uwadze powyższe zastrzeżenia, określenie lepkości płynów różnorodnych może być oparte na wielu innych wzorach.

Przy określaniu płynów różnorodnych należy rozróżniać płyny posiadające własności koloidalne, płyny koloidalne hydrofobowe i hydrofilowe.

Dla *koloidów hydrofobowych* E i n s t e i n podaje następujący wzór:

$$n = n_0 (1 + 2,5 V)$$

gdzie n_0 wyraża współczynnik lepkości badanego płynu,

n „ „ „ zawiesiny,
 V „ objętość zawiesiny.

Wzór ten jest dopiero wtedy ważny, jeżeli stężenie jest poniżej 3%. Powyżej tego stężenia, współczynnik 2,5 należy zamienić na 2,9.

Wzór ten nie odnosi się również do tych przypadków, gdzie drobina nie jest kulistą. W tych razach ma zastosowanie wzór K u n i t z a.

$$n = n_0 \frac{1 + 0,5 V}{(1 - V)^4}$$

lub A r r h e n i u s a.

$$\log \frac{(n)}{n_0} = A v; A \text{ jest wartością stałą.}$$

Te trzy wzory dotyczą lepkości w odniesieniu do objętości zajmowanej przez poszczególne drobinę w płynie zawiesinowym.

Wobec tego, że spostrzega się zmiany w lepkości, zależne od stężenia, a nawet od wieku roztworu, nawet w tego rodzaju koloidach B a r y zaproponował następujący wzór, który jest odmianą wzoru E i n s t e i n a.

$$n = n_0 \left[1 + 2,5 v_0 (1 + \alpha) \right]$$

α oznacza objętość rozpuszczalnika.

W przeciwieństwie do koloidów hydrofobowych, *koloidy hydrofilowe* posiadają lepkość zwiększającą się znacznie w miarę stężenia. Dla tego rodzaju koloidów H a t s c h e k proponuje następujący wzór:

$$A = \frac{\text{całkowita objętość koloidu}}{\text{objętość wszystkich drobin}}$$

Olbrzymie wartości lepkości są zależne, według D u c l a u x od wpływu oporu, jak to było wyżej wypowiedziane.

Zmiany lepkości. — Lepkość ulega zmianom w zależności od ciepłoty, według wzoru B a c z y ń s k i e g o

$$\text{lepkość absolutna} = \frac{\text{stała}}{\text{absolutna temperatura}}$$

Przewodnictwo elektryczne obniża się przy zwiększaniu się lepkości. Zmiany te można wyrazić przy pomocy wzoru:

$$n \times \text{przewodnictwo elektryczne} = \text{liczba stała.}$$

Jest to prawo W a l d e n a.

Wreszcie rozpatrując *mieszaninę dwóch płynów*, lepkość dochodzi do swego maximum, jeżeli stężenie jednego z płynów zwiększa się w odniesieniu do drugiego. Fakt powyższy określa następujący wzór:

$$\log n = V_1 \log v_1 + v_2 \log v_2 +$$

V_1 i V_2 wyrażają objętości dwóch rozpatrywanych płynów w jednostce objętości mieszaniny.

Elektrolity, według L o e b a wywierają pewien wpływ na lepkość wodnych roztworów białek. Autor ten stwierdził w odniesieniu do żelatyny i kazeiny, że ciała te posiadają swoje minimum lepkości zbieżne z minimum parcia osmotycznego, pęcznienia i z różnicami potencjału z punktu widzenia izoelektrycznego. Lepkość w tych razach szybko podnosi się, jeżeli dodać kwasu lub zasady:

METODY OKREŚLANIA LEPKOŚCI.

Metody te obejmują dwie grupy, różniące się techniką określeń. Pierwsza grupa określa lepkość absolutną, wyrażoną w poazach. Druga grupa dotyczy lepkości względnej w odniesieniu do innego płynu, najczęściej wody.

1° *Lepkość absolutna*. — Niektóre viskozimetry są oparte na prawie Poiseuille, przejścia płynu przez rurkę włoskową. Do tego rodzaju aparatów należą viskozimetry Thorpego i Rodgera, Vlèsa. Inne viskozimetry są oparte na prawie Stokesa, jak na przykład viskozimetr Taumanna. Inne wreszcie są oparte na zasadzie skręcania wahadélka, podtrzymującego kółko lub cylinderek skręcający się w płynie. (Mac Michaël, Louette). Przy stosowaniu tych aparatów konieczne jest notowanie ciepłoty, przy której uskutecznia się badanie. Tego rodzaju viskozimetry służą głównie do określeń, wymagających dużej precyzji.

2° *Lepkość względna*. — Przy określeniach biologicznych używa się określeń lepkości w odniesieniu do innego płynu. Przy czym tym innym płynem jest najczęściej woda. Jeżeli n wyraża lepkość badanego płynu, n_0 lepkość wody, t i t_0 odnośne czasy wyciekania i wreszcie d i d_0 odnośne stężenia, to według prawa Poiseuille'a lepkość względna może być wyrażona następującym wzorem:

$$\text{lepkość względna} = \frac{n}{n_0} = \frac{t}{t_0} \frac{d}{d_0}$$

Aparatem służącym do tego rodzaju określeń, jest viskozimetr Ostwalda.

W medycynie posługujemy się viskozimetrem Hesse'a, opartym na tej samej zasadzie. Aparat ten jest bardziej praktyczny, lecz mniej dokładny od poprzednich¹⁾.

¹⁾ Vide Lecomte Du Nouy. Méthodes physiques en Biologie et en Médecine. J. B. Baillièrè. Paris.

O K Ó Ł N I K

*XI. Kurs Uzupełniający dla lekarzy
p. t. „Gruźlica i jej zwalczanie“.*

W okresie od dnia 23 stycznia do dnia 11-go marca 1936 roku odbędzie się 7-mio tygodniowy Kurs przeciwgruźliczy p. t. „Gruźlica i jej zwalczanie“, zorganizowany przez Polski Związek Przeciwgruźliczy z poparciem Ministerstwa Opieki Społecznej i z współudziałem Wydziału Lekarskiego U. J. P.

Program Kursu uwzględni przede wszystkim studia praktyczne, jak również obejmie 47 godzin wykładów teoretycznych z dziedziny rozpoznawania, leczenia i walki społecznej z gruźlicą. — Studja praktyczne będą polegały na odbyciu praktyki w zakresie gruźlicy wewnętrznej w klinice, szpitalu i sanatorium, jak również na dokładnem zaznajomieniu się z pracą w poradniach przeciwgruźliczych, ze szczególnem uwzględnieniem techniki zakładania odmy.

Podania na kurs należy nadsyłać do biura Polskiego Związku Przeciwgruźliczego w Warszawie, ul. Karowa 31 (gmach Warszawskiego T-wa Higienicznego) najpóźniej do dnia 14 stycznia 1936 r. — Do podania należy dołączyć:

- 1) życiorys,
- 2) ewentualne zaświadczenie instytucji delegującej kandydata na kurs,
- 3) zobowiązanie do czynnego zwalczania gruźlicy przynajmniej przez dwa lata po ukończeniu Kursu.

Kandydaci zgłaszający się na Kurs mogą ubiegać się o przyznanie zwrotnego stypendjum w wysokości do 350 zł.

Kurs jest bezpłatny; pierwszeństwo w otrzymaniu stypendjum jak również i w przyjęciu na kurs będą mieli kandydaci, którzy już są zatrudnieni w instytucjach przeciwgruźliczych.

Dyrektor Polskiego Związku Przeciwgruźliczego:

(—) *Dr. M. Grodecki*

REDAKTOR Dr. S. OTOLSKI

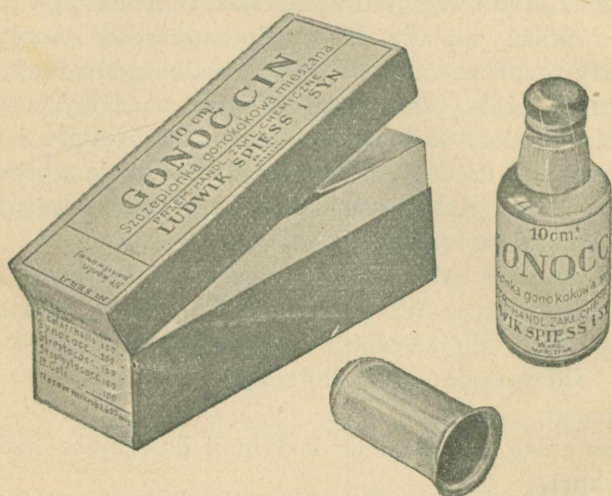
Wydawca: Przemysłowo-Handlowe Zakłady Chemiczne Ludwik Soless i Syn, Sp. Akc. — Warszawa

Zakł. Druk. F. Wyszyński i S-ka, Warszawa, Warecka 15

GONOCIN

SZCZEPIONKA PRZECIWGONOKOKOWA

WE FLASZKACH-AMPUŁKACH ZAMKNIĘTYCH SZCZELNIE
PRZY POMOCY KAUCZUKOWEJ NASADKI.



**FLAKON ZAWIERA 10 cm.³ SZCZEPIONKI.—
KAŻDY cm³ PŁYNU ZAWIERA:**

1500	miljonów	gonokoków.
200	„	synokoków
100	„	streptokoków,
100	„	stafilokoków,
100	„	mikrokoków kataralnych.

Dawkowanie indywidualne (wstrzykiwania domięśniowe).

P.-H. Z. CH. LUDWIK SPIESS I SYN S. A. WARSZAWA



Biblioteka Główna WUM

A.0229



300000001644



www.dlibra-wum.edu.pl