



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

260544

(11) (B1)

(51) Int. Cl.⁴

A 61 K 37/22

(22) Přihlášeno 28 12 86

(21) PV 10 034-AG.E

(40) Zveřejněno 16 05 88

(45) Vydáno 14 04 89

(75)

Autor vynálezu

HEŘMANSKÝ MIROSLAV RNDr. CSc., GRAICHMAN TADEÁŠ RNDr. CSc.,
KRUF MILOSLAV MUDr., MAŠITA ARTUR, PRAHA

(54) Způsob přípravy nitrožilní tukové emulze

Řešení se týká způsobu přípravy nitrožilní tukové emulze, sloužící jako součást parenterální výživy. Rostlinný olej, který je hlavní složkou těchto emulzí, se převádí do formy stabilní emulze typu olej/voda pomocí fosfatidového emulgátoru, připraveného z vaječných žloutků. Extrakce fosfatidů ze žloutků se provádí bezvodým ethanolem zalkalizovaným přidáním 3 až 6 g hydroxidu sodného na 1 kg extrahovaných sušených žloutků, a dále se tyto fosfatidy převedou do formy koncentráту, obsahujícího po zahuštění ještě 15 až 25 % hmot. ethanolu a 0,5 až 0,7 % hmot. sodných iontů. Tento koncentrát je při teplotě nad 35 °C mísitelný s rostlinným olejem, čímž vznikne filtrovatelná olejová fáze, jež po vmíchání do sterilní a rovněž zfiltrované vodné fáze obsahující isotonizační přísadu poskytne základní emulzi (premix), jež se stabilizuje opakovaným průchodem tlakovým homogenizátorem a po rozplnění do infúzních lahví sterilizuje v autoklávu.

Vynález se týká přípravy nitrožilních tukových emulzí určených jako součást nitrožilní výživy pacientů.

Nitrožilní (intravenózní, parenterální) výživa, k níž je nutno přikročit při těžkých porážkových, pooperačních a jiných stavech, kdy pacient nemůže přijímat potravu ústy, musí zajišťovat vyrovnaný přísun živin a energie. Základními složkami parenterální výživy jsou obvykle roztoky glycidů a aminokyselin. Podávání tuků do žíly je - vzhledem k jejich nerozpustnosti ve vodě - možné pouze v emulgovaném stavu, kdy částice oleje napodobují přirozená chylomikra.

Jako součást parenterální výživy jsou tukové emulze bohatým zdrojem energie (500 ml 20% emulze sójového oleje odpovídá asi 4,2 MJ), ale dodávají i esenciální mastné kyseliny. Jsou osmoticky neutrální a mohou být - na rozdíl od hyperosmotických roztoků glycidů - aplikovány i do periferních žil. Jejich příprava je ovšem velmi náročná a předpokládá použití speciálně čištěných winterizovaných rostlinných olejů, vysokotlaké homogenizace a účinných emulgátorů, schopných stabilizovat disperzní stav emulze po dobu dvou i více let. Syntetické emulgátory se neosvědčily a dnes se používají výhradně frakcionované sójové nebo vaječné fosfatidy.

Kromě problému fyzikální stability emulze vyvstává u těchto přípravků i problém stability chemické. Během přípravy, sterilizace, a zejména při skladování za vyšší teploty dochází k odštěpování mastných kyselin jak z triglyceridů rostlinného oleje, tak z fosfatidů; vzestup obsahu "volných mastných kyselin" (free fatty acids, FFA) vede pak nejen ke vzrůstu titrovatelné acidity a k poklesu hodnoty pH, ale i k vzrůstu toxicity emulzí (T. Boberg, I. Håkansson, J. Pharm. Pharmacol. 16, 641, 1964; I. Håkansson, Acta Chem. Scand. 20, 17, 1966). Zpracování výchozích surovin i způsob přípravy nitrožilní tukové emulze musí tedy zaručit odstranění co největšího podílu volných mastných kyselin a předcházet jejich dalšímu tvoření, nebo je alespoň co nejvíce zpomalovat.

Farmakologické a klinické písemnictví o nitrožilních tukových emulzích je dnes sice velmi rozsáhlé, podrobností o jejich výrobní technologii bylo však zveřejněno málo.

Průkopnická práce z Harvardské univerzity (R. P. Geyer a sp., J. Am. Oil Chem. Soc. 32, 365 1955) nevedla ještě ke komerčnímu přípravku. Okruh patentů firmy Upjohn (americké patentové spisy 2 870 019, 2 945 869 a 2 977 283) se vztahuje k přípravku Lipomul, který byl v šedesátých letech v USA vyráběn, později však byl z výroby stažen. Zkušeností z výroby této emulze využil P. E. Schurr (Cancer Res. 29, 258, 1969) k přípravě pokusné emulze jako nosiče kancerogenní látky k inokulaci pokusných nádorů laboratorním zvířatům; tuto práci citujeme pro užitečné poznatky, jež obsahuje.

Patenty, vztahující se k dnes nejrozšířenější nitrožilní tukové emulzi Intralipid Kabi-Vitrum (angl. pat. spis 948 407, amer. pat. spisy 3 169 094 a 4 101 673) jsou skoupé na technické podrobnosti. V NSR si firma Braun Melsungen patentovala přípravu tukových emulzí s obsahem aminokyselin (DOS 1 792 294). I novější přehledné články (např. P. A. Wells a sp., Drug. Intell. Clin. Pharm. 15, 908, 1981; P. K. Hansrani a sp., J. Parent. Sci. Technol. 37, 145, 1983) ukazují, jak málo je známo o podrobnostech postupů, jimiž se nitrožilní tukové emulze průmyslově vyrábějí.

Při přípravě emulze je obecně možno postupovat buď tak, že se olejová fáze vmíchává do vodné, nebo naopak vodná do olejové; emulgátor může být v obou případech přítomen buď v olejové nebo ve vodné fázi. Nitrožilní tukové emulze jsou vesměs typu o/v, přidávání olejové fáze do vodné se tedy jeví vhodnější. V citovaných pramenech převažuje postup, při němž jsou fosfatidy nejdříve dispergovány ve vodné fázi, do níž se pak vmíchává olej. Fosfatidy jsou totiž za normálních podmínek v oleji prakticky nerozpustné; nerozpouštějí se v pravém smyslu ani ve vodě, ale tvoří v ní koloidní sůl, v němž jsou přítomny ve formě micel. Tento sůl vyžaduje homogenizaci a nedá se filtrovat membránovými filtry. Podle patentů firmy Upjohn se sójové fosfatidy dají vpravovat do kalvánského oleje z ethanolickeho roztoku za současného

oddestilování ethanolu. Existuje totiž jen omezená oblast poměru složek systému olej-fosfatidy-ethanol, za kterých může za dané teploty vzniknout jediná fáze. P. E. Schurr v citované práci obchází nutnost destilace použitím fosfatidového koncentráту, obsahujícího 65 až 75 % hmot. fosfatidů v 95 % hmot. ethanolu; jedná se přitom o bavlníkový olej a sójové fosfatidy.

Během homogenizace a sterilizace emulzí z rostlinného oleje s obsahem fosfatidů dojde zpravidla k poklesu hodnoty pH pod 6 a tento pokles pokračuje během skladování emulze. Upravovat hodnotu pH již vytvořené emulze přísadou zásady nebo pufru není však žádoucí, protože změnou náboje na částicích může dojít ke snížení stability disperzního stavu.

Uvedené nevýhody odstraňuje způsob přípravy nitrožilní tukové emulze typu olej/voda na bázi rostlinného oleje, stabilizované fosfatidovým emulgátorem z vaječných žloutků, která vzniká spojením olejové fáze s vodní fází, přefiltrovanou membránovým filtrem a obsahující izotonizační složku, a následnou homogenizací opakovaným průchodem tlakovým homogenizátorem a nakonec sterilizací v autoklávu za vytvoření stabilní emulze s hodnotou pH 7,0 až 8,5 vyznačující se tím, že surový fosfatidový emulgátor se připraví extrakcí vaječných žloutků bezvodým ethanolem za přítomnosti 3 až 6 g hydroxidu sodného na 1 kg sušených žloutků, a tento emulgátor se po přesrážení a zahuštění na koncentrát o obsahu 15 až 25 % hmot. bezvodého ethanolu a 0,5 až 0,7 % hmot. sodíkových iontů rozpustí v rostlinném oleji při teplotě 35 až 65 °C a zfiltruje membránovým filtrem.

Způsob podle vynálezu se s výhodou provádí tak, že se vaječné žloutky před extrakcí ethanolem ještě promývají rozpouštědlem ze skupiny acetonu a methylethylketonu. Surový ethanolický extrakt se po zahuštění ve vakuu 2 až 3krát přesráží rozpouštěním v rozpouštědle ze skupiny n-hexanu, n-heptanu, petroléteru nebo nízkovroucího benzínu a přidávkou rozpouštědla ze skupiny acetonu a methylethylketonu se opět vyloučí. Rostlinným olejem může být olej sójový, slunečnicový, saflorový nebo může být použit polosyntetický triglycerid obsahující mastné kyseliny se středním řetězcem, případně směs takových olejů. Izotonizační složkou ve vodní fázi může být sorbitol, glycerol, mannitol, xylitol, atd.

Před průchodem tlakovým homogenizátorem se vodná a olejová fáze s výhodou nejprve spojí na hrubou emulzi (premix) k čemuž lze použít vrtulového nebo turbínového míchadla, nebo lze nechat vodní a olejovou fázi, přilévané ve vhodném poměru, procházet štěrbinou mezi statorem a rotorem běžícího koloidního mlýnu, nebo lze fáze směřovat průchodem vhodnými tryskami.

Výhodou způsobu podle vynálezu je zjištění, že použitím bezvodého ethanolu lze dosáhnout dobré rozpustnosti v rostlinném oleji i u vaječných fosfatidů, a to už za teploty nad 35 °C; fosfatidy obsahující více než 1 % vody se při chlazení mohou z olejové fáze opět vyloučit. Smyslem způsobu podle vynálezu je také způsob přípravy fosfatidového koncentráту, který již v sobě obsahuje sodné ionty v potřebném množství tak, aby získaná emulze měla mírně alkalickou reakci. Toho lze dosáhnout již při extrakci fosfatidů ze sušených vaječných žloutků tak, že se použije bezvodého ethanolu, k němuž se přidá vypočítané množství 50% (hmotn. %) vodného roztoku hydroxidu sodného. K extrakci 1 kg žloutků se použije 6 až 8 litrů ethanolu s obsahem 3 až 6 g NaOH. Přísada hydroxidu sodného sleduje současně ještě další cíl: vzhledem k nerozpustnosti sodných solí vyšších mastných kyselin v ethanolu přejdou do ethanolického extraktu fosfatidy do značné míry zbaveny volných mastných kyselin, jež v sušených žloutcích bývají přítomny a jež by jinak fosfatidy během jejich dalšího čištění provázely. Postup tohoto čištění je popsán v příkladech provedení.

Velmi účelné je promýt žloutky ještě před započetím ethanolické extrakce acetonem; aceton odstraní triglyceridovou frakci ("žloutkový olej"), která by ztěžovala extrakci a dostávala by se případně až do konečného produktu, takže by bylo obtížné dosáhnout požadovaného obsahu fosforu nad 3,6 % hmot. na sušinu fosfatidů.

Analýzy různě připravovaných frakcí fosfatidových koncentrátů překvapivě ukazují, že určitý obsah sodných iontů se nachází i ve vzorcích, kde extrakční ethanol alkalizován nebyl. Fosfatidy nesou tuto příměs s sebou i přes čisticí stupně, v nichž jsou rozpouštěny v nepolár-

ním rozpouštědla, podobně jako v nich zůstává vázána voda, kterou jednou přijaly (tu lze stanovit metodou K. Fischera).

Cím je obsah vody ve fosfatidech vyšší, tím horší je mísitelnost jejich ethanolického koncentrátu s olejem (je nutno zvyšovat teplotu, aby se fáze spojily) a je také horší jejich skladovatelnost: v koncentrátu dochází postupně k vzestupu obsahu volných mastných kyselin.

Nastavení obsahu Na^+ ve fosfatidovém koncentrátu podle tohoto vynálezu je výhodné i v případě, že hydroxid sodný nebyl přidán už ve fázi extrakce sušených žloutků ethanolem; úpravu je možno provést až v ethanolickém roztoku po srážení acetonem před konečným zahuštěním. Nedosáhne se tak sice částečného odstranění volných mastných kyselin již ve fázi extrakce, ale zůstává výhoda toho, že vmícháním olejové fáze, složené z rostlinného oleje a fosfatidového koncentrátu s upraveným obsahem Na^+ vzniká přímo emulze s výhodným pH nad 7, které již není třeba upravovat např. pomocí pufrů.

Získaná emulze má i pro sterilizaci v autoklávu hodnotu pH 7 až 8,5, která po 1 až 2 roky neklesá pod pH 6. Způsob podle vynálezu umožňuje přípravu čirých fází (vodné i olejové), z nichž každá může být před smícháním přefiltrována membránovým filtrem. Do vysokotlakého homogenizátoru přichází tedy emulze zbavena případných mechanických nečistot a je už v této fázi prakticky sterilní.

Přečištěné fosfatidové koncentráty, použitelné jako emulgátory do nitrožilních tukových emulzí, jsou směsí fosfatidylcholinu, fosfatidylethanolaminu, jejich lysoderivátů a dalších vedlejších složek. Je známo, že takovéto směsi s vhodným poměrem složek jsou lepšími emulgátory než chromatograficky čistý fosfatidylcholin (M. S. Gray, W. S. Singleton, J. Pharm. Sci. 56, 1 428, 1967). Dle našich zkušeností je dobrým měřítkem emulgační schopnosti světelná propustnost 0,1% vodných solí; vyjádřena (analogicky jako absorbance) v přepočtu na 1% koncentraci, měla by mít hodnotu nejvýše 5 při 350 nm a nejvýše 11 při 850 nm (v 1-cm kyvetě). Vyšší obsah lysofosfatidových složek než 10 % je nežádoucí vzhledem k možnosti hemolytického účinku, stejně jako titrační acidita nemá přesahovat 100 mmol/kg sušiny fosfatidů (vyjádřeno jako obsah palmitové kyseliny při stanovení dle V. P. Dole, J. Clin. Invest. 35, 150, 1956).

Obash lysoderivátů i volných mastných kyselin lze ještě v konečné fázi čistícího postupu snížit protřepáním ethanolického roztoku (před jeho zahuštěním na výsledný koncentrát) s oxidem hlinitým v množství 10 až 100 % hmot., počítáno na sušinu fosfatidů v roztoku. Tato operace odstraňuje však i jisté množství fosfatidylethanolaminu a může tak posunout poměr složek fosfatidového komplexu nevýhodným způsobem tak, že dojde ke zhoršení jeho emulgační schopnosti; projeví se to i na turbidanci vzorku sůlu. Pro zpracovávání sušené žloutky je tedy třeba potřebné množství oxidu hlinitého pokusně ověřit.

Fosfatidový koncentrát s obsahem 15 až 25 % hmot. bezvodého ethanolu a s obsahem Na^+ iontů, připravený způsobem podle vynálezu, musí být uchováván při nízké teplotě pod -20°C a v dobře uzavřených nádobách. Ztuhne přitom na voskovitou hmotu, která však po ohřátí na teplotu místnosti nabude opět konzistence hustého sirupu a dá se z ní dobře odvažovat množství potřebné pro výrobu emulze. Sušinu koncentrátu lze zjišťovat vážkově (po zahuštění vzorku ve vakuu do sucha) nebo pohodlněji refraktometricky. Při zvlhnutí a zahřátí na vyšší teplotu může v koncentrátu dojít ke zvýšení obsahu volných mastných kyselin - v tomto směru je přítomnost vyššího obsahu Na^+ nevýhodná - ale uchovávání při nízkých teplotách je u fosfatidů žádoucí i jako ochrana před vzdušnou oxidací, které fosfatidy obecně snadno podléhají.

Způsob přípravy fosfatidového emulgátoru i nitrožilní tukové emulze z něho získané podle vynálezu byl s úspěchem použit při vývoji čs. nitrožilní tukové emulze (Nutralipid), jejíž klinické zkoušení probíhalo v letech 1980 až 1985 a jejíž pokusná výroba byla zahájena v roce 1986. Způsob podle vynálezu není však omezen na recepturu použitou v této emulzi, kde je obsaženo 20 % hmot. sojového oleje, 1,2 % hmot. sušiny vaječných fosfatidů a 5 % hmot. sorbitolu, ale je použitelný i v emulzích s jiným poměrem složek, s jinými druhy olejů (např. slunečnicovým, saflorovým, s polosyntetickými triglyceridy obsahujícími mastné kyseliny se

středním řetězcem, nebo se směsí takových olejů). Je použitelný také s jinými isotonizačními složkami ve vodné fázi (glycerolem, mannitolem, xylitolem, atd.) a také v nitrožilních rukových emulzích, v nichž je olejová nebo vodná fáze nosičem nějaké látky s vlastním farmakodynamickým účinkem (vitaminy rozpustné v oleji, anestetika, kancerostatika, kontrastní látky, ve vodné fázi aminokyseliny, atd.).

Následující příklady provedení způsob podle vynálezu pouze dokládají, ale neomezují.

P ř í k l a d 1

a) Příprava fosfatidového koncentrátu z vaječných žloutků

Do 16 l acetonu se vsype 8 kg sušených žloutků, po 20minutovém míchání se žloutky, zbavené žloutkového oleje, oddělí na filtru a promyjí ještě 10 l acetonu. Takto upravené žloutky se suspendují do 48,5 l bezvodého ethanolu, k němuž bylo předem přidáno 25 g hydroxidu sodného, rozpuštěného ve 40 ml vody. Po 20minutovém míchání se žloutky odsají na kameninové nuči s celulózovou filtrační deskou a ještě jednou se extrahují 10 l bezvodého ethanolu. Filtrát a promývací ethanol se spojí a zahustí se na vakuové oběžné skleněné odparce pod dusíkem při dostatečném vakuu, aby teplota zahušťovaného roztoku nepřekročila 35 °C. Získá se cca 3 kg surového koncentrátu, ve kterém se zjistí obsah sušiny fosfatidů vážkově nebo změřením refrakce a srovnáním s kalibračním grafem. Na takto zjištěnou sušinu se použije 1,6 váhových dílů n-hexanu; koncentrát se rozpustí až na malý bílkovinný podíl, který se odstraní další filtrací, tentokrát pomocí tlaku.

K čirému filtrátu se za míchání přidá 12 hmotnostních dílů acetonu (opět počítáno na sušinu fosfatidů v zahuštěném ethanolickém extraktu), vysrážená voskovitá hmota fosfatidů se oddělí a vymačkáním zbaví větší části rozpouštědel. Na sušinu fosfatidů ve vysrážené hmotě (zpravidla to bývá 60 % hmot. její hmoty) se přidá znovu 1,6 hmotnostních dílů hexanu (v němž se hmota rozpustí) a 12 hmotnostních dílů acetonu, jimiž se fosfatidy opět vysrážejí.

Získaný, dobře vymačkáný produkt se rozpustí v 8 l bezvodého ethanolu (získaný roztok obsahuje pak zpravidla 9 až 11 % hmot. sušiny) a do roztoku se vmíchá 200 g práškovitého oxidu hlinitého (neutrální, pro chromatografii, Brockmann II) a po 1 hodině se opět odfiltruje.

Zahuštěním roztoku ve vakuové odparce pod dusíkem a při teplotě pod 40 °C se získá koncentrát o obsahu 75 až 85 % hmot. sušiny fosfatidů, který se naplní do vhodných skleněných nádob s dobře těsnicími uzávěry tak, aby nádoby byly naplněny až po hrdlo a uloží se v hlubokomrazicí skříni při -20 °C až do doby, kdy se (po provedení potřebných analýz) použije k přípravě nitrožilní tukové emulze.

b) Příprava nitrožilní tukové emulze

Rozpustí se 750 g sorbitolu v 11 025 ml bezpyrogenní vody a tento roztok se sterilizuje membránovou filtrací přes ultrafiltr o velikosti pórů 0,22 μm. Tento roztok se pak za aseptických podmínek předejde na 50 °C.

Fosfatidový koncentrát obsahující 80 % hmot. sušiny fosfatidů (225 g) se rozmíchá do 3 000 g sójového oleje kvality "pro nitrožilní tukovou emulzi", předeřtého rovněž na 50 °C. Roztok fosfatidů v oleji se tlakem dusíku přefiltruje rovněž přes membránový filtr, a pod dusíkem se vmíchá za použití vrtulového míchadla do vodné fáze. Získaná hrubá emulze (premix) se odpění krátkým vystavením sníženému tlaku, a potom se nechá projít vysokotlakým pístovým homogenizátorem dvoustupňového typu (tlak 3 až 5 MPa ve 2. stupni, celkový tlak v 1. a 2. stupni 35 až 38 MPa), přičemž se vhodným chlazením teplota emulze při opakovaných průchodech homogenizátorem (6x až 12x) udržuje na 50 až 60 °C a prostor nad emulzí v jímadle se vyplachuje dusíkem.

Ochlazená emulze se plní do skleněných lahví po 400 ml a lahve se sterilizují v parním autoklávu. Získaná emulze obsahuje ve vodě emulgováno 20 % hmot. sojového oleje, 1,2 % hmot. sušiny fosfatidů, a rozpuštěno 5 % sorbitolu.

P ř í k l a d 2

Příprava probíhá stejným způsobem jako v příkladu 1 s tím rozdílem, že místo sorbitolu se ve vodné fázi použije přiměřené množství glycerolu tak, aby jej konečná emulze obsahovala 2,5 % hmot. Obsah sójového oleje je 20 % hmot., fosfatidů 1,2 % hmot. Plní se do lahví po 100 ml pro pediatrii.

P ř í k l a d 3

Snížení titrační acidity fosfatidového koncentráту

V následující tabulce 1 jsou srovnány vlastnosti fosfatidů, extrahovaných stejným postupem jako v příkladu 1 s tím rozdílem, že je vypuštěna počáteční extrakce žloutků acetonem, a že je používáno 96% ethanolu. Konečné protřepání s oxidem hlinitým je použito jen v případě C; ethanol použitý k extrakci žloutků obsahuje přidávaný hydroxid sodný v případech B a C, ne však v případě A

T a b u l k a 1

	Titř. acidita mmol/kg suš.	Vodný 1% sůl			
		pH	turbidance	TLC	% Na ⁺
A (96% EtOH bez NaOH)	200	6	17/8	81:15:4	0,5
B (96% EtOH uprav. NaOH)	143	9,7	9/3	75:16:9	0,73
C (96% EtOH uprav. NaOH, Al ₂ O ₃ 100% na suš. fosf.)	61	9,1	9/4	75:15:11	0,58

Titrační acidita je stanovena dle V. P. Dole (J. Clin. Invest. 35, 150, 1956) a vyjadřována v mmol kys. palmitové. Turbidance je uváděna zlomkem, v němž první hodnota je nalezena při 350 nm a druhá při 850 nm. V odstavce TLC je poměr skvrn fosfatidylcholinu, fosfatidylethanolaminu a lysofosfatidylcholinu, nalezený při chromatografii na tenké vrstvě silikagelu v soustavě chloroform-methanol-ethylacetát-kys. octová-voda 10:10:7:2:2 s následnou elucí skvrn a kolorimetrickým stanovením fosforu. Obsah sodíku je zjištěn metodou atomové absorpce.

P ř í k l a d 4

Účinek použití bezvodého ethanolu

V tabulce 2 jsou srovnány analytické hodnoty fosfatidových koncentrátů, připravených v podstatě podle příkladu 1 s tím, že v případě D je použito k extrakci žloutků 96% ethanolu, v případě E je použit ethanol bezvodý. Význam zkratk je stejný jako v předchozím příkladě. Oxid hlinitý v těchto případech použit nebyl.

T a b u l k a 2

	Titr. acidita mmol/kg suš.	Vodný 1% sůl			
		pH	turbidance	TLC	% Na ⁺
D (96% EtOH)	142	9,95	8/2	72:15:13	1,04 %
E (absol. EtOH)	136	9,67	9/2	68:17:14	1,41 %
E (absol. EtOH)	87	10,3	7/2	74:17:10	1,05 %
E (absol. EtOH)	88	10,1	9/3	76:16:8	0,96 %

P ř í k l a d 5

Vliv použití bezvodého ethanolu na hodnotu pH

V tabulce 3 jsou porovnány vlastnosti fosfatidových koncentrátů, připravených podle příkladu 1 (bez předextrakce žloutků acetonem) s tím, že k extrakčnímu ethanolu byl přidán hydroxid sodný pouze v případě G, ne však v případě F. Oxid hlinitý byl použit v obou případech, v množství 100 % hmot. na sušinu fosfatidů.

T a b u l k a 3

	Titr. acidita mmol/kg suš.	Vodný 1% sůl			
		pH	turbidance	TLC	% Na ⁺
F (bez NaOH)	24	7,2	12/8	80:16:4	0,31 %
	22	7,15	12/8	86:10:4	0,26 %
G (5 g NaOH na kg žloutků)	54	10,2	9/4	76:16:9	0,48 %
	48	10,1	9/5	79:14:7	0,45 %

Nižší titrační acidita v případě F nevyváží nevýhodu vysokého indexu turbidance, který ukazuje na fosfatid se špatnou emulgační schopností. Vlastnosti fosfatidů v případě G jsou pro přípravu nitrožilní tukové emulze dle zkušeností vhodnější.

P Ř E D M Ě T V Y N Á L E Z U

1. Způsob přípravy nitrožilní tukové emulze typu olej/voda na bázi rostlinného oleje, stabilizované fosfatidovým emulgátorem z vaječných žloutků, která vzniká spojením olejové fáze s vodní fází, přifiltrovanou membránovým filtrem a obsahující izotonizační složku, a následnou homogenizací opakovaným průchodem tlakovým homogenizátorem a nakonec sterilizací v autoklávu za vytvoření stabilní emulze s hodnotou pH 7,0 až 8,5 vyznačující se tím, že surový fosfatidový emulgátor se připraví extrakcí vaječných žloutků bezvodým ethanolom za přítomnosti 3 až 6 g hydroxidu sodného na 1 kg sušených žloutků, a tento emulgátor se po přesrážení a zahuštění na koncentrát o obsahu 15 až 25 % hmot. bezvodého ethanolu a 0,5 až 0,7 % hmot. sodíkových iontů rozpustí v rostlinném oleji při teplotě 35 ° až 65 °C a zfiltruje membránovým filtrem.

2. Způsob přípravy podle bodu 1, vyznačující se tím, že vaječné žloutky se před extrakcí ethanolom promývají rozpouštědlem ze skupiny acetonu a methylethylketonu.

3. Způsob přípravy podle bodu 1 vyznačující se tím, že se surový ethanolový extrakt 2 až 3krát přesráží rozpouštěním v rozpouštědle ze skupiny n-hexanu, n-heptanu, petroléteru nebo nízkovroucího benzinu a následkem rozpouštění ze skupiny acetonu a methylethylketonu se opět vyloučí.

4. Způsob přípravy podle bodu 1 vyznačující se tím, že rostlinným olejem je sôjový, slunečnicový nebo saflorový olej nebo polosyntetický triglycerid obsahující mastné kyseliny se středním řetězcem, případně směs takových olejů.

5. Způsob přípravy podle bodu 1 vyznačující se tím, že izotonizační složkou je sorbitol, glycerol, mannitol nebo xylitol.