



POLSKIEJ RZECZYPOSPOLITEJ LUDOWEJ

OPIS PATENTOWY

C086 19/08

Nr 41577

Kl. 12 o, 6

Ladislav Laško
Praga, Czechosłowacja

Jiri Málek
Praga, Czechosłowacja

Sposób wyosabniania klinicznej frakcji
dekstranu

Patent trwa od dnia 16 listopada 1957 r.
Pierwszeństwo: 17 listopada 1956 r. (Czechosłowacja).

Wynalazek dotyczy nowego sposobu wyosabniania klinicznej frakcji dekstranu. Wiadomo, że wyosabnianie tej frakcji o przeciętnym ciężarze cząsteczkowym 40000 - 250000 z polidyspersyjnej mieszaniny reakcyjnej stanowi najważniejszy stopień przeróbki przy wytwarzaniu klinicznego dekstranu, ponieważ rodzaj jej decyduje o ciężarze cząsteczkowym preparatu oraz o jego jednorodności. Ciężar cząsteczkowy preparatu wpływa na aktywność i nieszkodliwość roztworu infuzyjnego dekstranu.

W dotychczasowych sposobach wyosabniania tej frakcji stosuje się zwykle środki strącające, które obniżają stałą dielektryczną środowiska, jak np.: aceton, metanol, etanol. Sposoby te związane są jednak z różnymi wadami, które dotychczas nie zostały pokonane.

Obecnie stwierdzono, że dekstran można wytrącić z wodno-alkoholowego roztworu także przez podwyższenie siły jonowej roztworu za pomocą różnych

solii, przy czym najsilniejsze działanie wykazują fosforany, później dopiero chlorki, bromki, jodki. Jest to część znanego szeregu aminowego Hofmeistera. U większości anionów można zauważyć przy niskich stężeniach działanie zasilające, a przy wyższych stężeniach - wysalające. Zbadano związek między ciężarem cząsteczkowym strącanego dekstranu i wysalającym działaniem fosforanów /mieszanina pierwszorzędowego i drugorzędowego fosforanu/ i stwierdzono, że przy niższych stężeniach fosforanów zostają wytrącone dekstrany o wyższym ciężarze cząsteczkowym, a przy wyższych stężeniach fosforanów także dekstrany o niższym ciężarze cząsteczkowym. Badano również wpływ pH na strącanie i stwierdzono, że przy tym samym stężeniu fosforanów rozpuszczalność dekstranów w wodno-alkoholowych roztworach spada ze wzrostem wartości pH.

Na załączonym wykresie naniesiono na osi x średnie stężenia strącania w g/100 ml roztworu, a na osi y - logarytm rozpuszczalności dekstranu, także w g/100 ml. Krzywa 1 przedstawia rozpuszczalność dekstranu w wodnym roztworze acetonu, krzywe 2 i 4 rozpuszczalność dekstranu w wodnym roztworze etanolu albo metanolu, krzywa 3 rozpuszczalność dekstranu w roztworze wodnym etanolu przy różnych stężeniach fosforanów. Dolna skala na osi x odpowiada stężeniu fosforanów w wodnym roztworze etanolu.

Widoczne jest, że w celu obniżenia rozpuszczalności zastosowanego dekstranu z log 1,2 do log 0,9 trzeba podwyższyć stężenie acetonu o 1,6 g/100 ml etanolu o 1,8 g/100 ml metanolu o 2,4 g/100 ml a fosforanów tylko o 0,21 g/100 ml.

Równocześnie badano ilość strąconego dekstranu i lepkość graniczną poszczególnych frakcji w zależności od ilości dodawanego fosforanu, co przedstawiono w tabeli:

Tabela 1

Dodatek fosforanów w gramach		Strącony dekstran w gramach	Lepkość graniczna strąconego dekstranu
KH_2PO_4	K_2HPO_4		
0,215	0,413	1,32	0,15
0,290	0,558	2,09	0,15
0,362	0,696	3,79	0,13
0,430	0,827	4,63	0,11
0,580	1,115	5,41	0,09

Z tego wynika, że fosforany można stosować z korzyścią do wyosabniania klinicznej frakcji z roztworów wodno-alkoholowych. Dzięki wynalazkowi zostają zaoszczędzone poważne ilości etanolu, zostaje zmniejszona objętość aparatu-

ry, a cały proces wyosabniania klinicznej frakcji zostaje ułatwiony.

P r z y k ł a d . Do 25 l roztworu dekstranu o stężeniu 6,6% dodaje się 15 litrów 96%-ego etanolu i strącony wysokocząsteczkowy dekstran odśadcza się. Do 160 ml przesącza dodaje się mieszaninę stałego pierwszorzędowego i drugorzędowego fosforanu potasowego albo etanolu w ilości podanej w tabeli 2. Następnie mieszaninę ogrzewa się do temperatury 40°C i pozostawia w termostacie w temperaturze 25°C na 5 godzin. Wydzieloną frakcję dekstranu oddziela się i po rozpuszczeniu w 100 ml wody określa się polarymetrycznie zawartość dekstranu.

Porwane z dekstrenem ilości fosforanów usuwa się na wymiennicach jonowych /kationity i anionity/, a po strąceniu za pomocą dziesięcio-krotnej ilości etanolu dekstran suszy się w suszarce próżniowej w temperaturze 60°C.

Wskaźnikiem ciężaru cząsteczkowego jest lepkość graniczna, którą się ustala /tabela 2/.

Tabela 2

/1/		/2/	/3/	/4/
Dodatek środka strącającego w gramach		Ilość strąconego dekstranu w gramach	Lepkość graniczna	Porwany fosforan z dekstrenem po kolumnie /2/ w gramach
KH_2PO_4	K_2HPO_4			
0,035	0,07	1,16	0,22	nie stwierdzono
0,07	0,14	3,17	0,20	9
0,14	0,28	4,35	0,19	9
0,28	0,56	5,57	0,18	41
0,56	1,12	6,07	0,17	110
Etanol ml				
15		5,48	0,18	
20		5,82	0,175	
25		6,17	0,17	

Z tablicy widać, że do strącenia w przybliżeniu tej samej ilości dekstranu z mieszaniny reakcyjnej zużywa się 15 ml etanolu /około 12,1 g/ albo 0,84 g mieszaniny fosforanów, a w drugim przypadku 25 ml etanolu /około 20,2 g/ albo 1,68 g mieszaniny fosforanów czyli, że zużycie etanolu odpowiada raz 14,4-krotnej, a drugi raz 12-krotnej ilości fosforanów.

Z a s t r z e ż e n i e p a t e n t o w e

Sposób wyosabniania klinicznej frakcji dekstranu o przeciętnym ciężarze cząsteczkowym 40000 - 250000, po usunięciu frakcji wysokocząsteczkowej za pomocą etanolu albo acetonu, znamienny tym, że do przesącza otrzymanego po oddzieleniu frakcji wysokocząsteczkowej dodaje się pierwszorzędowego, drugorzędowego albo trzeciorzędowego fosforanu metalu alkalicznego lub amonowego albo ich mieszaniny w ilości 0,1 - 3 g na 100 ml przesącza.

L a d i s l a v L a c k o

J i r i M a l e k

Zastępca: Kolegium Rzeczników Patentowych

