

URZĄD PATENTOWY
w WARSZAWIE
OPIS PATENTOWY

AG 1k 17/0

Nr 28848.

Kl. 30 h, 7.

I. G. Farbenindustrie Aktiengesellschaft, Frankfurt n. M.

Sposób wytwarzania trwałego produktu skracającego czas trwania krwotoku.

Zgłoszono 31 października 1936 r.

Udzielono 14 lipca 1939 r.

Pierwszeństwo: 23 listopada 1935 r. dla zastrz. 3 i 4 (Niemcy).

Wykryto, że trwały produkt, skracający czas trwania krwotoku, można otrzymać, skoro z rdzenia stosu pacierzowego albo mózgu ssaków wytłoczy się soki względnie wytworzy wyciągi za pomocą cieczy wodnistych, które mogą zawierać nieznaczne domieszki soli rozpuszczalnej w wodzie albo rozpuszczalników mieszających się z wodą, i soki te względnie wyciągi, ewentualnie po uprzednim wyjałowieniu, wysuszy w warunkach aseptycznych.

Suszenie w warunkach aseptycznych okazało się zabiegiem szczególnie ważnym wskutek tego, że w omawianych so-

kach wytłoczonych składnik czynny nie jest trwały. Materiały wyjściowe otrzymuje się ze ssaków dobierając w tym celu najwłaściwiej sztuki młode.

Wytłoczony sok odmętnia się wstępnie przez odwirowanie oraz sączenie i w razie potrzeby wyjaławia się przez sączenie wyjaławiające. Przed sączeniem wyjaławiającym można przeprowadzić ponadto strącanie dającego się koagulować białka, np. przez ogrzewanie do temperatury koagulacji, w przybliżeniu do 80° C, albo przez strącanie cieczami organicznymi, mieszającymi się z wodą, albo solami, jak siarczanem amonu. Zaleca się skutecz-

niać suszenie otrzymanego produktu w temperaturach niskich i pod ciśnieniem zmniejszonym.

Produkt o takich samych właściwościach wytwarza się również, jeśli rdzeń stosu pacierzowego albo mózgu ssaka podda się ługowaniu za pomocą wody, zawierającej ewentualnie niewielkie ilości rozpuszczalnych w wodzie soli, albo za pomocą organicznych mieszanin się z wodą rozpuszczalników i wyciągi te po ewentualnym uprzednim wyjałowieniu wysuszy się w warunkach aseptycznych.

Ługowanie substancji czynnej z wymienionego materiału wyjściowego można z korzyścią uskutecznić za pomocą wody, wodnych roztworów soli, zawierających nie więcej, niż 10% rozpuszczonej soli, albo za pomocą mieszanin wody i rozpuszczalników organicznych, mieszanin się z wodą.

Jako odpowiednie roztwory soli stosuje się np. roztwory soli kuchennej, siarczanu sodowego, siarczanu amonowego, fosforanu sodowego, albo chlorku wapnia. Jako rozpuszczalniki organiczne, mieszające się z wodą, można np. oprócz alkoholu, jak alkoholu metylowego albo etylowego, wymienić również zasady organiczne, jak pirydynę albo dwumetyloaminę.

Wyciąg, otrzymywany przez dekantację albo odwirowanie, odmetnia się wstępnie przez odwirowanie i sączenie i ewentualnie wyjaławia się przez sączenie wyjaławiające. Następnie produkt otrzymany suszy się w warunkach aseptycznych.

Przed sączeniem wyjaławiającym można zastosować ponadto strącanie dającego się koagulować białka, np. przez ogrzewanie do temperatury koagulacji (około 80° C) albo przez strącanie za pomocą mieszanin się z wodą bardzo stężonych cieczy organicznych albo stężonych roztworów soli, jak stężonego roztworu chlorku sodowego albo siarczanu amonowego. Przed suszeniem otrzymanego pro-

duktu zaleca się usunąć użyte sole za pomocą dializy lub przez przeprowadzenie ich w odpowiednie związki trudno rozpuszczalne.

Ponadto wykryto, że można otrzymywać szczególnie czyste produkty, jeśli wytłoczone soki albo wyciągi z rdzenia stosu pacierzowego lub mózgu ssaków będzie się strącało rozpuszczalnikiem mieszającym się z wodą, przy czym wraz z białkiem strąca się jednocześnie substancję czynną. Osad ługuje się wodą, która może zawierać rozpuszczalne w wodzie sole albo mogące się mieszać z wodą organiczne rozpuszczalniki, i otrzymany wyciąg ewentualnie po uprzednim wyjałowieniu doprowadza się do suchości w warunkach aseptycznych.

Jako mieszające się z wodą rozpuszczalniki organiczne, odpowiednie do strącania omawianych soków albo wyciągów, stosuje się np. metanol, etanol, propanol, aceton, metyloetyloketon, dwuoksan i pirydynę.

Ługowanie osadu, oddzielonego np. przez sączenie lub odwirowywanie, można uskutecznić za pomocą tych samych środków, które służyły do wytwarzania wyciągów z rdzenia stosu pacierzowego i mózgu.

Wyciąg, otrzymany w ten sposób, przed dalszą przeróbką uwalnia się, najlepiej przez destylację, od resztek rozpuszczalników organicznych i od ewentualnie rozpuszczonych soli, a w razie potrzeby wyjaławia się przez sączenie wyjaławiające.

Podczas strącania cieczy mózgowo-rdzeniowej, otrzymywanej przez wytłaczanie wyżej wspomnianych materiałów względnie ich wyciągów, obok substancji skracającej czas trwania krwotoku strącają się również domieszki nieczyste, jak substancje białkowe i barwniki krwi. Przez potraktowanie strąconego osadu wyżej wspomnianymi wodnymi cieczami

ługuje się z osadu substancję skracającą czas trwania krwotoku i oddziela od substancji balastowych, a więc otrzymuje się ją w stanie bardzo czystym.

We wszystkich postaciach wykonania sposobu zaleca się przeprowadzanie suszenia w niskiej temperaturze i pod zmniejszonym ciśnieniem.

Produkt otrzymany sposobem według wynalazku niniejszego może znaleźć zastosowanie w lecznictwie do skracania czasu trwania krwotoków, to jest do tamowania krwotoków trudnych do zatamowania.

Przykład I. 1 kg rdzenia stosu pacierzowego albo mózgu bydlęcego lub cielęcego, uwolnionego od błony i krwi, po rozdrobnieniu w maszynce do mięsa rozciera się z połową tej ilości wagowej piasku kwarcowego, zmieszanego z $\frac{1}{3}$ tej ilości wagowej ziemi okrzemkowej, i wytłacza w prasie Buchnera pod ciśnieniem 300 — 400 atm. Wydajność wytłoczonego soku wynosi około 45% użytego materiału. Wytłoczony sok odmętnia się przez wirowanie i w warunkach aseptycznych suszy się w ampułkach w próżni wysokiego stopnia.

Przykład II. Z 1 kg rdzenia stosu pacierzowego albo mózgu wołów lub cieląt wytłacza się sok, jak opisano w przykładzie I. Sok ten ogrzewa się do temperatury około 80°C, aż do skoagulowania białka. Roztwór, oddzielony od powstałego osadu przez odwirowanie, odmętnia się przez sączenie i suszy w warunkach aseptycznych w ampułkach pod zmniejszonym ciśnieniem.

Przykład III. Z 1 kg mózgu albo rdzenia stosu pacierzowego otrzymuje się wytłoczony sok, jak opisano w przykładzie I. Sok ten zadaje się taką ilością alkoholu, aż białko zostanie całkowicie strącone. Po oddzieleniu wytrąconego białka przez odsączenie odparowuje się przesącz pod zmniejszonym ciśnieniem w temperaturze ciała, aż do odpędzenia alkoholu. O-

trzymany wodny roztwór wskutek obecności wody w wytłoczonym soku odmętnia się i po wyjałowieniu doprowadza się do suchości w ampułkach pod zmniejszonym ciśnieniem.

Przykład IV. 1 kg rdzenia stosu pacierzowego albo mózgu bydlęcego lub cielęcego, uwolnionego od błony i krwi, po starannym rozdrobnieniu wstrząsa się z 0,9—3%-owym roztworem soli kuchennej. Z mieszaniny tej usuwa się nierozpuszczoną pozostałość przez odwirowanie i mętny wyciąg po kilkakrotnym odmętnianiu suszy się w ampułkach w warunkach aseptycznych pod zmniejszonym ciśnieniem.

Przykład V. Z 1 kg rdzenia stosu pacierzowego albo mózgu bydlęcego wytłacza się sok, jak opisano w przykładzie I. Sok ten zadaje się alkoholem absolutnym, użytym w ilości odpowiadającej więcej niż 60% objętości soku. Osad, strącony w ten sposób, odsącza się i wylugowuje taką ilością fizjologicznego roztworu soli kuchennej, jaka odpowiada pierwotnej objętości wytłoczonego soku. Z mieszaniny tej usuwa się przez destylację pod zmniejszonym ciśnieniem resztki pozostałego alkoholu i oddziela ewentualnie jeszcze obecne materiały balastowe, jak barwnik krwi zdenaturowany (tj. uczyniony nierozpuszczalnym) przez dodanie alkoholu. Zaledwie słabo zabarwiony roztwór, otrzymany po sączeniu wyjaławiającym, suszy się w ampułkach pod bardzo zmniejszonym ciśnieniem.

Przykład VI. 1 kg spreparowanego rdzenia stosu pacierzowego albo mózgu ssaków wstrząsa się w ciągu godziny z 2 litrami 50%-owego (objętościowo) alkoholu. Po oddzieleniu pozostałości wyciąg uwalnia się od alkoholu przez odparowywanie w próżni. W wyciągu wolnym od alkoholu rozpuszcza się 0,9% soli kuchennej i wyciąg po przesączeniu suszy się w ampułkach w warunkach aseptycznych pod ciśnieniem zmniejszonym.

Zastrzeżenia patentowe.

1. Sposób wytwarzania trwałego produktu, skracającego czas trwania krwotoków, znamienny tym, że z rdzenia stosu pacierzowego albo mózgu ssaków, wytłacza się soki, które ewentualnie po uprzednim wyjałowieniu suszy się w warunkach aseptycznych.

2. Sposób według zastrz. 1, znamienny tym, że z wytłoczonego soku wydziela się, jak zwykle, białko, dające się koagulować.

3. Odmiana sposobu według zastrz. 1, znamienna tym, że rdzeń stosu pacierzowego lub mózg ssaków ługuje się za pomocą roztworów wodnych, ewentualnie zawierających nieznaczne dodatki rozpuszczalnych w wodzie soli albo mieszających się z wodą organicznych rozpuszczal-

ników, i otrzymany wyciąg, ewentualnie po uprzednim wyjałowieniu, suszy w warunkach aseptycznych.

4. Sposób według zastrz. 3, znamienny tym, że z wyciągu strąca się za pomocą rozpuszczalników mieszających się z wodą białka zawierające substancję czynną, następnie osad ługuje się roztworami wodnymi, ewentualnie zawierającymi dodatki soli lub rozpuszczalników organicznych mieszających się z wodą, i otrzymany wyciąg, ewentualnie po uprzednim wyjałowieniu, suszy się w warunkach aseptycznych.

I. G. Farbenindustrie
Aktiengesellschaft.
Zastępca: inż. W. Zakrzewski,
rzecznik patentowy.