

A61K 17/18



POLSKIEJ RZECZYPOSPOLITEJ LUDOWEJ OPIS PATENTOWY

Nr 39767

Kl. 30 h, 2/04

Instytut Farmaceutyczny*)

Warszawa, Polska

Sposób odpyrogenniania heparyny

Patent trwa od dnia 15 lutego 1956 r.

Przedmiotem wynalazku jest sposób odpyrogenniania heparyny.

Heparyna jako lek podawany dożylnie, musi być, zgodnie z wymaganiami farmakopealnymi, poddawana badaniom na obecność substancji pyrogennych. Substancje te — produkty metabolizmu bakteryjnego, działają na centralny system nerwowy, powodując charakterystyczne zmiany temperatury. Badania Robinsona i Flussera (1944 r.) oraz Co Tui (1945 r.) nad ustaleniem ich chemicznej budowy wskazują, że są to polisacharydy, związane z substancjami zawierającymi azot i fosfor.

Podobieństwo w budowie chemicznej pyrogenów i heparyny jest dowodem dużych trudności w uwalnianiu roztworów tego leku od substancji pyrogennych za pomocą powszech-

nie stosowanych metod. Nietrwałość heparyny w wysokiej temperaturze nie pozwala na termiczne niszczenie pyrogenów w jej roztworach.

Najczęściej stosowany sposób odpyrogenniania roztworów — filtracja absorpcyjna na węglu lub filtrach Seitz'a, nie daje w przypadku heparyny gwarancji całkowitego oddzielenia pyrogenów, zaś wszystkie metody niszczenia ich na drodze chemicznej poprzez utlenianie, czy hydrolizę, powodują niebezpieczeństwo również częściowego zniszczenia heparyny.

Na przykład stosowanie rozcieńczonych roztworów wody utlenionej do odpyrogenniania heparyny powoduje bardzo duży spadek jej czynności biologicznej.

Według patentów holenderskiego Nr 69011 oraz brytyjskiego Nr 690193 odpyrogennianie heparyny prowadzi się w ten sposób, że umieszcza się sól sodową heparyny w roztworach mocnych zasad na przykład wodorotlenku sodowego, potasowego, czterometyloamoniowego, przy pH=12—14 w temperaturze 28—60°C na przeciąg 10—20 godzin lub też w krótszym okresie czasu w temperaturze bliskiej 100°C. Jed-

*) Właściciel patentu oświadczył, że współtwórcami wynalazku są inż. mgr Zofia Bury, mgr Janina Hennig, inż. Maria Iwaszkiewicz, inż. mgr Romana Jaworska, inż. mgr Stanisław Krzyżanowski, inż. mgr Wiesław Lewenstein i inż. mgr Zbigniew Łopatek.

nakże odpyrogenniana w ten sposób heparyna traci około 30% swej czynności biologicznej i zmienia swoje właściwości.

Produkt ciemnieje i posiada mniejszą rozpuszczalność. Wydajność reakcji nie przekracza 60%.

Duży spadek czynności biologicznej produktu pociąga za sobą konieczność dodatkowego oczyszczania, prowadzonego w sposób jałowy, co stwarza duże trudności i powoduje dalsze obniżenie wydajności.

Sposób według wynalazku usuwa wady znanych metod, a przy tym posiada zalety, którymi korzystnie wyróżnia się. Mianowicie otrzymuje się heparynę odpowiadającą wymaganiom farmakopei o nie zmniejszonej czynności biologicznej, z wydajnością 80—95%, z której otrzymuje się roztwory o barwie jaśniejszej niż z heparyny odpyrogennianej za pomocą silnych zasad.

Sposób według wynalazku polega na tym, że do odpyrogenniania heparyny stosuje się słabe zasady, jak na przykład amoniak, metyloaminę, propyloaminę, butyloaminę lub benzyloaminę.

Przykład I. 10 g soli sodowej heparyny rozpuszcza się w 65 ml wody, sączy się, aby roztwór był klarowny, po czym dodaje się 24 g propyloaminy i umieszcza w zamkniętym naczyniu w termostacie o temperaturze 37—38°C na okres 48 godzin. Po wyjęciu z termostatu roztwór zobojętnia się za pomocą kwasu octowego do pH=6—7, a następnie sączy

przez filtr i wytrąca heparynę przez dodanie dwukrotnej objętości alkoholu rektyfikowanego. Wytrąconą heparynę rozciera się z alkoholem bezwodnym, sączy na lejku próżniowym i suszy w zwykłej temperaturze nad chlorkiem wapnia.

Przykład II. 10 g soli sodowej heparyny rozpuszcza się w 65 ml wody, sączy, aby roztwór był klarowny, dodaje się 30 g 25%-owego amoniaku i umieszcza w zamkniętym naczyniu w termostacie w temperaturze 37—38°C na okres 48 godzin.

Po wyjęciu z termostatu roztwór zobojętnia się za pomocą kwasu octowego do pH=6—7, sączy przez filtr i wytrąca heparynę przez dodanie dwóch objętości alkoholu rektyfikowanego. Wytrąconą heparynę przemywa się kilkoma porcjami 90% alkoholu etylowego, rozciera się z alkoholem bezwodnym, sączy na lejku próżniowym i suszy w zwykłej temperaturze nad chlorkiem wapnia.

Zastrzeżenie patentowe

Sposób odpyrogenniania heparyny, znamienny tym, że do odpyrogenniania heparyny stosuje się słabe zasady, np. amoniak, metyloaminę, propyloaminę, butyloaminę lub benzyloaminę.

Instytut Farmaceutyczny

Zastępca: Kolegium Reczników Patentowych