

10 sierpnia 1929 r.

H23j H02



## RZECZYPOSPOLITEJ POLSKIEJ

# OPIŚ PATENTOWY

Nr 10181.

Kl. 12 q 1.

„Pharmagans” Pharmaceutisches Institut Ludwig Wilhelm Gans A.-G.  
(Oberursel, Niemcy).

### Sposób otrzymywania lipidów w szczególności fosfatydów.

Zgłoszono 11 lutego 1928 r.

Udzielono 15 marca 1929 r.

Pierwszeństwo: 16 lutego 1927 r. dla zastrz. 1—3, 9—10; 24 czerwca 1927 r.

dla zastrz. 7, 8; 1 lipca 1927 r. dla zastrz. 11, 12; 6 stycznia 1928 r. dla zastrz. 4—6 (Niemcy).

Przedmiotem wynalazku jest sposób otrzymywania lipidów względnie fosfatydów z materiałów organicznych pochodzenia roślinnego lub zwierzęcego z zachowaniem niezmiennych właściwości tych związków, jakimi odznaczają się one w żywych komórkach.

Dotychczas w celu otrzymywania fosfatydów materiały wyjściowe dokładnie rozdrabniano, przyczem ulegała zniszczeniu budowa komórek jak również chemiczno-fizyczny stan fosfatydów, następnie zaś masę wyciągano rozpuszczalnikami tłuszczów, np. alkoholem w wyższej temperaturze, np. przy 78°C. Rozpuszczone ciała czynne otrzymywano następnie przez

strącenie związkami metali ciężkich. Otrzymuje się przytem produkty rozpuszczalne w rozpuszczalnikach organicznych, lecz nierozpuszczalne w wodzie. Natomiast według niniejszego wynalazku otrzymuje się lipoidy, względnie fosfatydy, w rozpuszczalnej w wodzie wysokowartościowej postaci niezminionej takiej, jaka występuje w żywej tkance, poddając materiały wyjściowe bez obróbki mechanicznej, przy której ulega zniszczeniu budowa komórek, dializie zapomocą odpowiedniej cieczy, np. wody, w umiarkowanej temperaturze, nie przekraczającej możliwie temperatury ciała; a następnie przy pomocy zabiegów czysto fizycznych, wydzielając z otrzymana-

nego roztworu czynne substancje bez stosowania wysokiej temperatury ani zabiegów chemicznych, mogących naruszyć pierwotny skład chemiczny i właściwości materiałów. Przy dializie ścianki niezniszczonych komórek mogą służyć jako błony dializacyjne.

Do otrzymywania w ten sposób fosfatydów roślinnych nadaje się bardzo np. groch i fasola. Jako ciecz dializacyjna nadaje się przede wszystkim woda, najlepiej destylowana lub deszczowa, lub woda nie wykazująca więcej niż 7 — 10<sup>0</sup> niemieckich stopni twardości, jak również roztwory wodne lub inne odpowiednie ciecze, np. rozcieńczony alkohol i t. d.

Dializa może się odbywać w naczyniach, np. cylindrycznych, najlepiej glinowych np. z wkładkami sitkowatymi do wprowadzania obrabianego materiału i zaopatrzonych w rurki ogrzewające lub chłodzące, które służą do umiarkowania temperatury; szczególnie dobre wyniki pod względem stopnia czynności, jak również ilości otrzymanego produktu, otrzymuje się, pozwalając materiałowi wyjściowemu najprzód napęcznić w cieczy dializacyjnej, poczem masę szybko i na czas krótki, np. 5 — 10 minut, ogrzewa się ponad 50°C, np. do 90 — 100°C, następnie oziębia do temperatury dializacyjnej, poczem prowadzi się do końca dializę, w razie potrzeby zastępując częściowo lub całkowicie pierwotną ciecz dializacyjną nową cieczą.

Dzięki krótkotrwałemu ogrzewaniu następuje nie tylko wzmożenie przepuszczalności błon komórkowych, lecz prawdopodobnie również i zniszczenie zawartych w materiale wyjściowym fermentów, szczególnie utleniających, które w ten sposób przy dalszym przebiegu dializy nie mogą wywierać szkodliwego wpływu na fosfatydy.

Unieszkodliwienie fermentów można również osiągnąć przez działanie na ma-

terjał wyjściowy, przed albo podczas dializy, środkami fizycznymi, np. prądami elektrycznymi, albo środkami chemicznymi, które jak np. pyrofosforan sodowy, cyjanowodór lub cyjanki działają niszcząco jako paralizatory na wymienione fermenty.

Dializę można prowadzić również pod działaniem np. elektrycznego spadku potencjałów, przy pomocy jakiegokolwiek znanego urządzenia do elektrodializy, np. aparatu z sitowatymi podziurawionymi elektrodami, między które wprowadza się materiał, przeznaczony do obróbki.

Z otrzymanych dializatów można dalej wydobyć w postaci stałej rozpuszczone w nich lipoidy, przez odparowanie do sucha całego dializatu lub też można wyciągnąć z nich składniki czynne, po mniej lub więcej silnym stężeniu, przeważnie dość mocno rozcieńczonych dializatów, np. wydzielając z nich ciała czynne znanymi metodami wytrącania.

Odparowywać należy szybko, unikając dłuższego ogrzewania do temperatur, znacznie przewyższających temperaturę ciała, jak również możliwie bez dostępu tlenu powietrza w próżni, np. przy 23 — 25°C oraz przy zastosowaniu szczególnie skutecznych wyparników intensywnych.

Do odparowywania roztworów do sucha stosuje się korzystnie sposób szybkiego suszenia, jak np. sposób przeprowadzania mleka w proszek, np. znaną metodą Kraus'ego i Hatmaker'a. Stęża się przytem dializaty w wyparnikach kompresyjnych do odpowiedniego stopnia, np. 100 l cieczy — do objętości 6 — 12 l i koncentrat metodą szybkiego suszenia przeprowadza się w postać stałą.

Przykład I. 9,2 funta czosnku obłuskuje się i dializuje przez 48 do 60 godzin przy 15 — 20°C 30-ma l 30% alkoholu pod zamknięciem z toldenu (aby zapobiec rozwijaniu się bakteryj). Następnie dializat przesącza się i przy 25°C w próżni zatęża

do objętości około 2 l. Przezrzysty koncentrat po rozpyleniu i wysuszeniu, np. w aparacie Krausego, daje jako pozostałość 170 g żółtawego proszku o zapachu czosnku.

Przykład II. 50 funtów grochu płóce i wyciąga się w dializatorze przy temperaturze 15 — 20°C przez 48 — 60 godz pod zamknięciem toluenowem zapomocą 120 l 30% alkoholu. Mętny dializat odsącza się przez filtr Seitz'a; przezroczysty przesącz o jasno czerwonym zabarwieniu wina zateża się w próżni przy 25°C do objętości około 5 l, a następnie rozpyla się go i suszy. Wydajność: 2 kg lekko żółtego proszku.

Do wydzielania rozpuszczonych substancji z dializatów lub koncentratów, szczególnie zapomocą zabiegów fizycznych, np. przez wytrącenie, zaleca się np. traktowanie roztworów materiałami organicznymi, w których rodzime lipoidy się nie rozpuszczają i które skutkiem tego wytrącają je z ich wodnych roztworów, jak np. alkoholem, acetonem lub tym podobnymi albo dodatkiem ciał białkowych, względnie produktami ich rozpadu, jak amino-kwasami, asparaginą, kwasem glutaminowym i tym podobnymi w roztworze wodnym lub w innej postaci. Tak wytrącone fosfatydy są zupełnie czyste i rozpuszczalne w wodzie, dają się suszyć, poczem szczególnie, jeśli nie podlegały działaniu mocnych kwasów lub alkaliów, dają się przechowywać przez czas dłuższy.

Inny sposób wydzielania fosfatydów z ich roztworów polega na traktowaniu ich środkami chłonnymi, jak np. wodorotlenkiem glinowym, wodorotlenkiem żelazowym, węglem aktywnym i t. d., a szczególnie takimi materiałami w postaci żelu, jak żelem kwasu krzemowego, przyczem przeprowadzenie w stan żelu może mieć miejsce dopiero w roztworze. Środki chłonne obciążone lipoidami można

stosować albo bezpośrednio, albo też można wyciągnąć z nich lipoidy względnie fosfatydy, np. zapomocą odpowiednich słabych roztworów kwasów, zasad lub soli.

Przez odpowiednie przeprowadzenie dializy, np. przez zastosowanie błon zastrojonych jako ścianek ograniczających dla cieczy dializacyjnej oraz przez odpowiednie umieszczenie elektrod, można nie tylko wzmocnić samą dializę pod działaniem spadku potencjałów, lecz można również osiągnąć wydzielenie fosfatydów z ich roztworów.

Dalsze próby wykazały, że dzięki opisanemu sposobowi dializowania można nie tylko w całkowitej postaci otrzymać fosfatydy zawarte w materiałach wyjściowych, lecz także dzięki zastosowaniu specjalnych zabiegów można osiągnąć rozdzielenie otrzymanych mieszanin lipoidowych na ich poszczególne składniki oraz substancje o różniczkowanym działaniu witaminowym. Tak więc np. pewne składniki dadzą się wydzielić drogą strącania, np. przez działanie, względnie selektywne działanie na roztwory lipoidowe substancjami nieorganicznymi, np. solami, jak np. solami metali ciężkich, jak octanem ołowiu, solami rtęci lub srebra i tym podobnymi, albo związkami takimi, jak chlorek wapnia, chlorek baru, wodorotlenek baru, wodorotlenek wapnia, kwas fosforowolframowy i t. d., albo związkami organicznymi, jak np. kwasem pikrynowym, taniną i tym podobnymi, przyczem niektóre czynniki, jak np. antineurowy, t. j. witaminy, zostają wytrącone, inne zaś pozostają w roztworze.

Dalej przez obróbkę fosfatydów albo ich roztworów rozpuszczalnikami organicznymi, jak np. alkoholem, acetonem, benzyną, octanem etylowym i tym podobnymi można wytrącić pewne witaminy, np. czynnik wzrostu, gdy natomiast inne pozostają w roztworze.

Tak samo przez obróbkę w razie potrzeby stężonych roztworów fosfatydowych środkami chłonnymi, jak węglem aktywnym, kaolinem, ziemią okrzemkową, żelazem kwasu krzemowego, emulsją mastyksu albo koloidami, jak żelazem koloidalnym lub wodorotlenkiem glinu można drogą pochłaniania selektywnego osiągnąć wyodrębnienie poszczególnych składników z mieszanin, otrzymanych przez dializę oraz przez frakcjonowaną obróbkę takimi środkami rozdzielającymi można osiągnąć rozdzielanie takich mieszanin na ich składniki i najprzód otrzymane produkty można zapomocą ponownego działania takimi środkami rozdzielającymi rozłożyć jeszcze dalej.

Przykład I. Zatężony dializat zadaje się solą srebrową albo chlorkiem barowym i lekko alkalizuje wodorotlenkiem barowym. Otrzymany osad zawiera antineuriticum, które daje się zeń otrzymać po usunięciu srebra. Przez zadanie przesączu, zawierającego czynnik wzrostu B, oraz czynnik przeciwnilcowy C, mocnym alkoholem można wytrącić witaminę wzrostu.

Z przesączu po niej po usunięciu alkoholu wytrąca się czynnik przeciwnilcowy zapomocą benzyny, poczem roztwór zawiera jeszcze czynnik przeciwkrzywicowy, dający się otrzymać po ostrożnem odparowaniu do sucha.

Przykład II. Z dializatu zapomocą pochłaniania przez węgiel zwierzęcy, lub np. przez potraktowanie roztworu fosfatydowego emulsją mastyksu, usuwa się czynnik antineurytyczny, strąca się przesącz acetonom, przyczem wydzielają się: witamina przeciwnilcowa oraz witamina wzrostu, które dają się rozdzielić dzięki różnej rozpuszczalności w alkoholu albo benzynie, zaś w przesączu pozostaje witamina przeciwkrzywicowa. Przez rozpuszczenie w rozpuszczalnikach organicznych osadu, otrzymanego zapomocą emulsji mastyksowej,

jak np. w benzynie i wytrząśnięcie z rozcieńczonemi kwasami, otrzymuje się czynnik antineurytyczny.

Stwierdzono dalej, że działanie poszczególnych składników, jak np. czynnika przeciwkrzywicowego, można znacznie wzmocnić jeśli przed dializą wystawić na działanie promieni pozafioletkowych materiały wyjściowe albo produkty pośrednie, t. j. dializaty lub koncentraty albo mniej lub więcej suchą mieszaninę lipidów otrzymaną np. przez całkowite wyparowanie dializatu albo sam surowiec.

Produkty dające się otrzymać nowym sposobem są niezmiennymi zespołami lipidowymi, które występują w komórce, są one rozpuszczalne w wodzie i zachowują wszystkie cenne niezmiennione właściwości. Skutkiem tego przewyższają one dotychczas znane produkty pod względem działania witaminowego oraz wykazują działanie obniżające zawartość cukru we krwi. Ponieważ oprócz znanego rdzenia lecytynowego zawierają one jeszcze węglowodany, autocjaninę i składniki nieorganiczne, przede wszystkim zaś wapno i żelazo, nadają się więc do różnorodnych zastosowań technicznych oraz naukowych np. do celów odżywczych i leczniczych, jako pożywki bakteriologiczne i t. d., do których stosowano również znane dotychczas preparaty lecytynowe.

#### Zastrzeżenia patentowe.

1. Sposób otrzymywania lipidów, szczególnie fosfatydów z materiałów organicznych, znamienny tem, że materiały te poddaje się dializie, unikając zniszczenia ich budowy komórkowej, odpowiednimi płynami.

2. Sposób według zastrz. 1, znamienny tem, że nienaruszone ścianki komórek służą jako błona dializacyjna.

3. Sposób według zastrz. 1 i 2, zna-

mienny tem, że dializa odbywa się pod działaniem elektrycznego spadku potencjałów.

4. Sposób otrzymywania lipoidów (fosfatydów) według zastrz. od 1 — 3, znamieny tem, że materiał wyjściowy poddaje się najprzód pęcznieniu w cieczy dializacyjnej, następnie całą masę szybko przez czas krótki nagrzewa się do temperatury niewiele przekraczającej 50°, np. do 90° — 100°C, poczem oziębia się ją szybko do temperatury dializacyjnej, wreszcie prowadzi się dializę do końca przy pierwotnej cieczy lub zastępując tę ostatnią całkowicie lub częściowo cieczą świeżą.

5. Sposób według zastrz. od 1 do 4, znamieny tem, że wodę użytą jako ciecz dializacyjną lub jako dodatek do tej cieczy, stosuje się możliwie czystą np. destylowaną lub deszczową, lub wreszcie nie wykazującą więcej niż 7 — 10 niemieckich stopni twardości.

6. Sposób według zastrz. od 1 do 5, znamieny tem, że szkodliwie działające fermenty, zawarte w materiałach wyjściowych, unieszkodliwia się poddając przed dializą materiały wyjściowe obróbce środkami fizycznymi, np. prądem elektrycznym albo odpowiednimi promieniami, albo środkami chemicznymi takimi, które, jak np. pyrofosforan sodowy, cyjanowodór lub cyjanki lub tym podobne, działają jako paralizatory na wymienione fermenty.

7. Sposób według zastrz. od 1 do 6, znamieny tem, że dializaty przed dalszą przeróbką uprzednio stęża się szybko, zapobiegając szkodliwej zwyczajnie temperatury, możliwie bez dostępu powietrza.

8. Sposób według zastrz. od 1 do 7, znamieny tem, że roztwory szybko się o-

susza, np. metodą szybkiego suszenia, unikając stosowania wyższych temperatur, korzystnie przy temperaturach niższych od temperatury ciała, oraz przy możliwie małym dostępie powietrza.

9. Sposób według zastrz. od 1 do 8, znamieny tem, że unikając wysokich temperatur wydziela się lub gromadzi lipoidy (fosfatydy) z ich roztworów zapomocą łagodnych środków fizycznych, jak np. przez traktowanie organicznymi rozpuszczalnikami, albo środkami chłonnymi.

10. Sposób według zastrz. 1 do 9, znamieny tem, że oddzielenie fosfatydów od cieczy dializacyjnej odbywa się pod działaniem elektrycznego spadku potencjałów.

11. Sposób według zastrz. od 1 do 10, znamieny tem, że otrzymane produkty przerabia się na produkty wyosobnione o określonym działaniu, szczególnie witaminowem, np. traktując produkty lub ich roztwory solami metali lub innymi nieorganicznymi lub organicznymi środkami strącającymi albo rozpuszczalnikami organicznymi lub środkami chłonnymi lub kilkoma z wymienionych środków jednocześnie lub kolejno, w razie potrzeby powtarzając obróbkę frakcjonowaną otrzymanych produktów zapomocą rozmaitych środków strącających.

12. Sposób według zastrz. od 1 do 11, znamieny tem, że otrzymane produkty lub roztwory albo materiał wyjściowy przed dializą poddaje się działaniu promieni pozafioletkowych.

„Pharmagans”  
Pharmaceutisches Institut  
Ludwig Wilhelm Gans A.-G.  
Zastępca: Inż. J. Wyganowski,  
rzecznik patentowy.