

KRALJEVINA SRBA, HRVATA I SLOVENACA

UPRAVA ZA ZAŠTITU

Klasa 12 (5)



INDUSTRIJSKE SVOJINE

Izdan 1. Maja 1929.

PATENTNI SPIS BR. 5887

**„Pharmagans“ Pharmaceutisches Institut Ludwig Wilhelm Gans
A. G., Oberursel (Taunus) Nemačka.**

Postupak za dobijanje lipoida, naročito fosfatida.

Prijava od 10. februara 1928.

Važi od 1. juna 1928.

Predmet pronalaska je postupak, koji omogućava izradu lipoida, odn. fosfatida iz organskih materija biljnog ili životinjskog porekla u nepromenjenom sastavu, koji odgovara njihovom obliku u živoj ćeliji.

Za dobijanje fosfatida do sad su sirovine temeljno usitnjavane pri čemu se je razoravala ćelična struktura i hemisko-fizičko stanje fosfatida i potom je vršena ekstrakcija sa rastvaračima za masli na pr. alkoholom pri povećanoj temperaturi na pr. pri 78°. Rastvorene materije, koje dejstvuju, onda su se dobijale taloženjem sa jedinjenjima teških metala. Pri tom se dobijaju u organskim rastvaračima rastvorljivi, ali u vodi nerastvorljivi proizvodi. Po pronalasku dobijaju se lipoidi odn. fosfatidi u nepromenjenom, od velike važnosti, u vodi rastvorljivom stanju, koje odgovara njihovom obliku postojanja u živom ćeličnom tkivu, ako se sirovine bez mehaničke prethodne obrade, kojom se razorava ćelična struktura, na umerenim temperaturama, koje po mogućstvu ne prelaze telesnu temperaturu, podvrgnu dijalizi sa podesnim tečnostima, na pr. vodom, i onda isključe materije koje dejstvuju iz dobivenog rastvora, izbegavajući pri tom visoke temperature i hemiske uticaje, koji škode materiji u njenom prvobitnom sastavu i njenim prirodnim funkcijama a naročito pomoću čisto fizičkih mera. Pri dijalizi mogu ćelični zidovi nerazorenih ćelija služiti kao dijalizirajuće membrane.

Za dobijanje biljnih fosfatida na ovaj način vrlo su podesni na pr. grašak i pasulj. Kao dijalizirajuća tečnost u prvom redu dolazi u obzir voda, najbolje destilirana voda ili kišnica ili takva voda, koja po mogućstvu nema više od 7—10 nemačkih stepena tvrdoće kao i vodeni rastvori ili druge podesne tečnosti na primer razblaženi alkohol itd.

Dializa se može izvoditi u cilindričnim, prvenstveno od aluminijuma načinjenim sudovima, koji su snabdeveni sitastim umećima za unošenje materijala za obradu i koji su za regulisanje temperature celishodno snabdeveni cevima za grejanje ili hlađenje. Naročito se dobri rezultati dobijaju u pogledu dejstva i količine dobivenih proizvoda, ako se sirovina prvo pusti da nabubri u dijalizirajućoj tečnosti, pa se po tom masa brzo i kratko vreme na pr. 5—10 minuta zagreva na preko 50°, na pr. 90—100°, zatim brzo ohladi do temperature dialize i potom se završi dializa, eventualno uz delimičnu ili potpunu zamenu prvobitne tečnosti za dijalizu novom tečnošću.

Kratkotrajnim zagrevanjem ne povećava se samo propustljivost ćeličnih okni, već verovatno i uništavanje u sirovini sadržanih naročito oksidišućih fermenta, koji onda u daljem toku dialize nemogu više vršiti štetan uticaj na fosfatide.

Uklanjanje štetnog dejstva fermenta može se izvesti i obradom sirovine pre ili za vreme dialize sa sredstvima fizičke vrste

na pr. sa električnim strujama ili zracima ili hemiskim materijama, koje kao na pr. natrium-pirofosfat, cian vodonik ili cianidi kao paralizatori štetno dejstvuju na pomenute fermente.

Dializa se može vršiti i pod dejstvom električnog potencijalnog pada, na pr. pomoću ma kojih za elektro-dializu poznatih uređenja, na pr. sa napravom, koja ima u vidu rešeta izbušene elektrode, između kojih se sipa materijal za dializiranje.

Iz dobivenih dializata mogu se onda, kako je to prijavioc pronašao, dobiti u njima rastvoreni lipoidi, (fosfatidi) u čvrstom obliku lime, što se ili ceo dializat isparava do suhoće ili što se sastojci koji dejstvuju, izdvajaju u samom slučaju posle jedne manje ili više opsežne prethodne koncentracije mahom dosta razblaženih dializata, na pr. pomoću podesnih metoda za obaranje.

Isparavanje ovde treba da teče brzo izbegavajući duži uticaj temperatura, koje znatno premašuju telesnu temperaturu kao i po mogućstvu, van prisustva vazduha, u vakuumu na 23—25°C i uz primenu naročito efikasnih intenzivnih isparivača.

Za isparavanje rastvora do suhoće korisno se primenjuju postupci za brzo sušenje, kakvi se na primer upotrebljuju za prevođenje mleka u mlečni prašak na pr. po poznatim postupcima po Krause-u ili Hatmaker-u. Pri tom se na pr. dializati prvo slegnu kompresionim isparivačima do izvesnog podesnog stepena na pr. 100 l tečnosti na zapreminu od na pr. 6 do 12 l, i koncentrat prevodi u čvrst oblik uz primenu kakvog postupka za brzo sušenje.

Primeri:

1. 4140 kg. belog luka oljušte se, 48 do 60 časova na 15—20° dializiraju sa 30 litara 30%-nog alkohola isključujući tolual (da bi se izbegle kulture bakterija). Onda se dializat filtrira i pri 25° u vakuumu na oko 2 litra sabija. Bistar koncentrat daje posle pulveriziranja u sušenja na pr. u Krause-ovom aparatu kao ostatak 170 g. nešto žućkastog praška sa mirisom belog luka.

2. 22.500 kgr. graška peru se i u dializatoru pri 15—20° za vreme od 48 do 60 časova isključujući tolual ekstrahiraju sa 120 litra 30% alkohola. Mutni dializat filtrira se kroz Seitz-ov filter; bistar se filtrat svetle-vinsko crvene boje onda sleže u vakuumu pri 25° na 5 litara, i po tom pulverizira i suši. Iskorišćenje: 2 kg. slabo žulog praha.

Za izdvajanje rastvorenih materija iz dializata ili koncentrata, naročito pomoću fizičkih sredstava na pr. obaranjem, preporučuje se na pr. obrada rastvora sa organskim materijama, koje ne rastvaraju nativne

lipoidne već iste na pr. izdvajaju iz njihovih tečnih rastvora, kao na pr. alkohol, aceton i tome slično ili primesa belančevine, odn. produkti raspadanja iste, kao amino-kiseline, asparagin, glutaminska kiselina i tome slično u tečnom rastvoru ili pak u drugom obliku. Tako izdvojeni fosfatidi su izvanredno čisti i rastvorljivi u vodi, daju se sušiti i onda su, naročito ako se štite od dejstva jakih kiselina i alkalija ili kiseonika, posložani za dugo vreme.

Drugi način za odvajanje fosfatida iz njihovih rastvora sastoji se u obradi njihovoj sa adsorbirajućim sredstvima, kao na pr. aluminijum hidrokisidom, gvozdanim hidrokisidom aktivnim ugljenom i t. d. naročito takvim u vidu gela, kao gel silicijumove kiseline, pri čem se prevođenje u oblik gela može izvesti i u samom rastvoru. Lipoidima šaržiranja adsorpciona sredstva mogu se upotrebiti direktno ili pak mogu izdvojiti lipoidi odnosno fosfatidi na pr. podesnim slabim kiselinama ili bazama ili sonim rastvorima.

Podesnim podešavanjem električnog postupka za dializu na pr. upotrebom niansiranih opni kao graničnih zidova za dializaciju tečnosti kao i podesno raspoređenih elektroda može se ne samo potpomoći samo dializa potencijalnim padom, već omogućiti i odvajanje fosfatida iz njihovih rastvora.

Dalji opiti su pokazali, da se sa opisanim postupcima za dializu mogu ne samo potpuno dobiti fosfatidi, koji se nalaze u sirovini, već da se primenom naročitih mera može poslići i odvajanje dobivenih lipoidnih smeša u njihove pojedine sastojke kao dobijanje materijala sa diferenciranim vitaminskim dejstvom. Izvesni se sastojci mogu na taj način izdvojiti putem taloženja, na pr. obradom odnosno selektivnom obradom lipoidnih rastvora sa anorganskim materijama na pr. solima, kao što su soli teških metala, kao olovni acetat, živine i srebrne soli ili tome slično, ili sa jedinjenjima kao na pr. hlorkalcijumom hlobraijumom, barijum-hidroksidom, kalcijum-hidroksidom kiselinom fosforno-volframskom ili organskim jedinjenjima kao na pr. prikrinskom kiselinom, taninom i tome slično, pri čem izvesni principi na pr. antineuritički ispadaju a drugi ostaju u rastvoru.

Zatim se obradom fosfatida ili njihovih rastvora sa organskim rastvaračima kao na pr. alkoholom, acetonom, benzinom, eterom, sirćelom i tome slično mogu izvoditi izvesni vitamini na pr. princip raščinjenja dok ostali ostaju u rastvorenom obliku.

Tako isto obradom eventualno prethodno koncentrisanih fosfatidnih rastvora sa adsorberima kao aktivnim ugljem, kaolinom,

infuzorskom zemljom, gelom siliciumove kiseline, emulzior mastiksa ili koloidima, kao koloidalni gvozdni ili aluminijumov hidroksid i tome slično može se selektivnom adsorpcijom postići izdvajanje pojedinih sastojaka iz dijalizom dobivenih smeša i frakcioniranom obradom sa takvim izdvajaćima razložiti takve smeše u svoje sastojke i najpre dobiveni proizvodi izdvajanja eventualno razlagati i dalje ponovnom obradom sa takvim izdvajaćima.

Primeri:

1. Eventualno prethodno koncentrisani dijalizat meša se sa kojom soli srebra ili hlorbarijumom i alkalizira slabo baritom. Postali talog sadrži antineuretikum, koji se dobija iz taloga po uklanjanju srebra. Mešanjem filtrata, koji sadrži rastući faktor B i antiskorbutikum C, sa jakim alkoholom može se odatle oboriti vitamin raščena. Iz filtrata po uklanjanju alkohola izdvaja se benzinom antiskorbutni princip, posle čega rastvor sadrži još antirahitični princip, koji se odatle može dobiti opreznim isparavanjem do sušenja.

2. Iz dijalizata se adsorpcijom na živolinjskom ulju ili na pr. obradom koncentrisanog fosfatid rastvora sa emulzijom mastiksa, uklanja antineuritični princip, filtrat taloži sa acetonom pri čem se izdvajaju antiskorbutični i rastući vitamini, koji se mogu odvojiti svojom rastvorljivošću u alkoholu ili benzinu, dok u filtratu ostaje antirahitični vitamin. Rastvaranjem taloga dobivenih emulzijom mastiksa i organskim rastvaračima kao na pr. benzin i mućkanjem sa razblaženim kiselinama dobija se antineuritički princip.

Zatim je dalje nađeno, da je moguće znatno pojačati dejstvo pojedinih sastojaka, na pr. antirahitično dejstvo vitamina, ako se početni ili međuproizvodi postupka t. j. dijalizati ili koncentracije ili na pr. potpunim isparavanjem dijalizata dobivena više ili manje suva smeša lipoida ili sam početni materijal pre dialitične obrade podvrgne dejstvu ultravioletnih zraka.

Proizvodi, koji se mogu dobiti po novom postupku jesu lipoidni kompleksi koji se nalaze u ćeliji u svom nepromenjenom u vodi rastvorljivom obliku, koji sadržavaju svoje vrednosne osobine. Zbog toga su oni znatno superiorniji nad do sad poznatim proizvodima i to usled svojih bioloških, naročito usled svojih vitaminskih dejstva i pokazuju naročito izvrsna dejstva smanjivanja šećera u krvi. Kako oni osim poznatih lecitijskih zrna imaju još ugljenehidrate, antocianine i anorganske sastojke, pre svega kreč i gvožđe, to su oni vrlo podesni za najrazniji primene tehničke i naučne prirode na pr. za prehranu i lečenje za bak-

teriološku tehniku kultivisanja i t. d. za koje su i do sad poznati lecitijski preparati upotrebljavani.

Patentni zahtevi:

1. Postupak za dobijanje lipoida naročito fosfatida iz organskih materija, naznačen time, što se ove podvrgavaju dijalizi pomoću podesnih tečnosti izbegavajući razoravanje njihove ćelične strukture.

2. Postupak po zahtevu 1, naznačen time, što sami nerazoreni zidovi ćelija služe kao opne za dijaliziranje.

3. Postupak po zahtevu 1 i 2, naznačen time, što se dijaliza vrši pod dejstvom električnog potencijalnog pada.

4. Postupak po zahtevu 1 do 3 naznačen time, što se početni materijal pusti da prvo nabubri u tečnosti za dijaliziranje pa se potom cela masa brzo i za kratko vreme zagreva na temperaturi iznad 50°C, na pr. 90—100° zatim brzo hladi do temperature dijalize i onda dijaliza sa prvobitnom tečnošću za dijaliziranje ili uz delimičnu ili potpunu zamenu svežom tečnošću privede kraju.

5. Postupak po zahtevu 1—4, naznačen time, što se za tečnost za dijaliziranje ili kao dodatak za ovu upotrebljena voda upotrebljava po mogućstvu čista voda na pr. destilisana ili kišnica, ili voda koja nema više od 7—10 nemačkih stepena tvrdoće.

6. Postupak po zahtevu 1—5, naznačen time, što se u sirovinama sadržani, štetno dejstvujući fermenti čine neškodljivim na taj način, što se sirovine pre ili za vreme dijalize obrađuju sredstvima fizičke vrste, na pr. električnim strujama ili podesnim zracima ili hemiske vrste, na pr. takvim, koja kao na pr. natrijum-piro-fosfat, cian-vodonik ili cianidi, ili tome slično dejstvuju kao paralizatori na dotične fermente.

7. Postupak po zahtevu 1 do 6, naznačen time, što se dijalizati pre dalje prerade brzo izbegavajući štetne temperaturske visine i po mogućstvu bez prisustva vazduha predhodno koncentrišu.

8. Postupak po zahtevu 1—7, naznačen time, što se rastvor izbegavajući više temperature, prvenstveno na temperaturama ispod telesne temperature i izbegavajući po mogućstvu što više prisustvo vazduha brzo suše na pr. primenjujući poznate postupke za brzo sušenje.

9. Postupak po zahtevu 1—8, naznačen time, što se lipoidi, (fosfatidi) iz svojih rastvora, izbegavajući više temperature blagim sredstvima prvenstveno takvim fizičke vrste kao na pr. obradom sa organskim rastvaračima ili adsorbirajućim sredstvima, odvajaju odnosno bogale.

10. Postupak po zahtevu 1—9, naznačen

time, što se fosfalidi odvajaju iz tečnosti za dijaliziranje dejstvom jednog električnog potencijalnog pada.

11. Postupak po zahtevu 1—10, naznačen time, što se dobiveni proizvodi prerađuju u posebne proizvode sa određenim dejstvima, naročito određenim vitaminskim dejstvima na pr. obradom proizvoda ili rastvora istih sa metalnim solima ili anorganskim ili organskim sredstvima za talo-

ženje ili sa organskim rastvaračima ili sa adsorpcionim sredstvima ili sa više od pomenutih sredstava za obradu istovremeno ili jedno za drugim, eventualno uz ponavljanje frakcionisane obrade dobivenih proizvoda sa raznim izdvajajima.

12. Postupak po zahtevu 1—11, naznačen time, što se dobiveni proizvodi ili rastvori ili sirovine pre dijalize podvrgavaju dejstvu ultraviolettih zrakova.