



(12) Wirtschaftspatent

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1 Patentgesetz

(19) **DD** (11) **268 865 A1**

4(51) A 61 K 31/70

AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21)	WP A 61 K / 299 280 8	(22)	16.01.87	(44)	14.06.89
------	-----------------------	------	----------	------	----------

(71)	Akademie der Wissenschaften der DDR, Otto-Nuschke-Straße 22/23, Berlin, 1080, DD
(72)	Walzel, Erwin, Dipl.-Chem., DD; Kujawa, Manfred, Prof. Dr. Dipl.-Chem., DD; Macholz, Rainer, Prof. Dr. Dipl.-Chem., DD; Kohn, Rudolf, Doz. Dr. sc., CS; Bock, Willy, Dr. Dipl.-Chem., DD

(54)	Verfahren zur Herstellung eines pharmazeutischen Präparates
------	---

(55) pharmazeutische Präparate, Mittel gegen Metallexposition, gesättigte Oligogalakturonate

(57) Diese Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung pharmazeutischer Präparate zur Prophylaxe in der Human- und Veterinärmedizin bei Exposition mit Metallen, insbesondere Schwermetallen. Das Präparat ist besonders geeignet zur Prophylaxe bei mit toxischen Schwermetallen exponierten Berufsgruppen. Erfindungsgemäß werden als Wirkstoffe gesättigte Oligogalakturonate ($n = 2$ bis 9) einzeln oder im Gemisch in Form ihrer löslichen Salze mit essentiellen Kationen, vorzugsweise Natrium, Kalium oder Magnesium, in applizierbare Lösungsmittel gelöst oder mit Füllstoffen gemischt.

Patentansprüche:

1. Verfahren zur Herstellung pharmazeutischer Präparate aus Wirkstoffen auf der Basis von Pektinabbauprodukten mit vorzugsweise metallionenausscheidender Wirkung, insbesondere von toxischen Schwermetallen, aus dem menschlichen oder tierischen Organismus, und Lösungsmitteln oder Füllmitteln, **dadurch gekennzeichnet**, daß gesättigte Oligogalakturonate ($n = 2$ bis 9) einzeln oder im Gemisch in Form ihrer löslichen Salze mit essentiellen Kationen, vorzugsweise von Natrium-, Kalium-, Calcium- oder Magnesiumionen, in applizierbare Lösungsmittel, vorzugsweise in physiologischer Kochsalz- oder Glukoselösung, gelöst oder mit Füllmitteln, vorzugsweise Stärke, Laktose, Glukose, Natriumchlorid oder Gelatine, vermischt werden.
2. Verfahren nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß die gewünschten Salze der gesättigten Oligomeren aus den bei der bekannten Präparierung anfallenden Salze der gesättigten Oligogalakturonsäure durch Überprüfung mit einem Kationenaustauscher zunächst in freien ungesättigten Oligogalakturonsäuren und nachfolgend durch Neutralisation dieser mit den Hydroxiden, vorzugsweise des Natriums, Kaliums, Calciums, oder mit den Oxiden, vorzugsweise des Magnesiums oder Zinks, hergestellt werden.
3. Verfahren nach Anspruch 1 und 2, **dadurch gekennzeichnet**, daß das Kalium/Natrium-Verhältnis im Oligogalakturonat ≥ 1 ist.

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung eines pharmazeutischen Präparates zur Prophylaxe bei Exposition mit Schwermetallen, vorzugsweise Blei, und anderen toxischen Metallkationen (z. B. Aluminium) in der Human- und Veterinärmedizin.

Charakteristik der bekannten technischen Lösungen

Im internationalen Schrifttum wird zur Dekorporation von Radionukliden und zur Behandlung von Schwermetallvergiftungen die Anwendung einer Reihe chelatbildender Antidote beschrieben, deren Wirksamkeit auf einer Inaktivierung der toxischen Metalle durch Bildung wasserlöslicher gut bilär bzw. hauptsächlich renal ausscheidbarer Komplexe, die weniger toxisch sind als die entsprechenden freien Metallionen, beruht. Bedeutsam sind vor allem das Dinatriumsalz der Ethylendiaminessigsäure (Na_2EDTA) und die SH-gruppenhaltigen Chelatbildner D-Penicillamin bzw. Dimercaprol.

Das am häufigsten bei Metallintoxikationen eingesetzte Na_2CaEDTA ist bei Vergiftungen mit Pb-, Co-, V-, Cu-, Mn- und Be-Ionen indiziert, nicht aber bei einwertigen Tl- und Ag-Ionen sowie bei Chromaten. Bei Vergiftungen mit Cd, Cu und Se ist Vorsicht geboten (Bildung toxischer Komplexe).

Nachteilig sind bei einer Na_2CaEDTA -Therapie vor allem die Gefahr der Nierenfunktionsstörung (Nierentubulusschädigung) und die erhöhte Ausscheidung essentieller Mineralstoffe, wie Kalium und Zink.

Bekannt ist aber auch die Fähigkeit der Pektine bzw. Pektate, toxische Metalle zu binden und verstärkt über die Nieren auszuscheiden. Allerdings bewirken sie eine weitaus geringere Ausscheidungsrate toxischer Metalle als Na_2CaEDTA . Eine bedeutend stärkere Eliminierung toxischer Schwermetalle als Pektin zeigt die parenterale Applikation von $\Delta 4,5$ -ungesättigten Oligogalakturonaten (Pektinabbauprodukte).

Gesättigte Oligogalakturonate zeigen diese Wirkung im Gegensatz zu $\Delta 4,5$ -ungesättigten Oligogalakturonaten erst dann, wenn sie enteral verarbeitet werden. Die Verwendung von gesättigten Oligogalakturonaten zur Mineralstoffsubstitution essentieller Metalle ist bereits bekannt.

Ziel der Erfindung

Ziel der Erfindung ist es, der pharmazeutischen Industrie ein Präparat auf der Basis von oligomeren gesättigten Pektinabbauprodukten in die Hand zu geben, das in der Lage ist, eine verstärkte renale bzw. biliäre Ausscheidung inkorporierter toxischer Metalle aus dem menschlichen oder tierischen Organismus zu bewirken, und das zudem die Nebenwirkungen der bisher eingesetzten chelatbildenden Antidotmittel nicht aufweist.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, ein Verfahren zur Herstellung pharmazeutischer Präparate, die vorzugsweise zur prophylaktischen Behandlung von Metallintoxikationen beim Menschen bzw. Tier, insbesondere Schwermetallintoxikationen, eingesetzt werden und die als Wirkstoff leicht zugängliche Pektinabbauprodukte enthalten, zu entwickeln. Außerdem sollen die Präparate eine gute Verträglichkeit und geringe Nebenwirkung aufweisen.

Diese Aufgabe wird dadurch gelöst, daß bei der Herstellung der Präparate als Wirkstoffe Pektinabbauprodukte gesättigter Oligogalakturonate ($n = 2 \dots 9$, vgl. Abb. 1) einzeln oder im Gemisch in Form ihrer Salze mit essentieller Kationen, vorzugsweise

von Natrium-, Kalium-, Calcium- oder Magnesiumionen, in applizierbare Lösungsmittel, vorzugsweise in physiologische Kochsalz- oder Glukoselösung, gelöst oder mit Füllmittel, vorzugsweise Stärke, Laktose, Glukose Natriumchlorid oder Gelatine, vermischt werden.

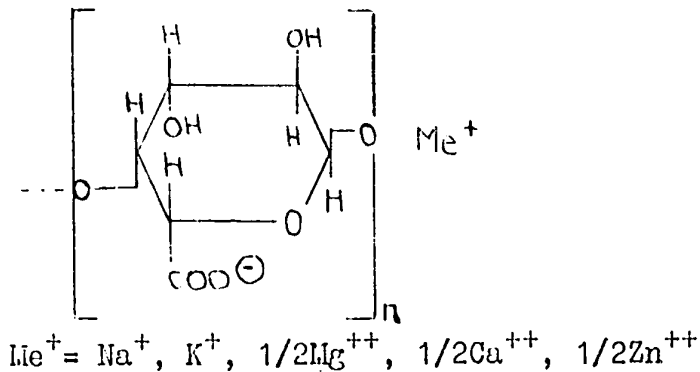


Abb.1: Oligogalakturonate ($n = 2$ bis 9)

Die gesättigten Oligogalakturonate werden zweckmäßigerweise aus den in der Regel bei der an sich bekannten Präparierung anfallenden Salzen der Pektinabbauprodukte durch Überprüfung mit einem Kationenaustauscher (H^+ -Form) zunächst in die freien gesättigten Oligogalakturonsäuren und nachfolgend durch Neutralisation dieser mit den Hydroxiden, vorzugsweise des Natriums, Kaliums oder Calciums, oder mit den Oxiden, vorzugsweise des Magnesiums oder Zinks, hergestellt. Die durchgeführten tierexperimentellen Untersuchungen an der bleiexponierten Ratte zeigten, daß oral verabreichte gesättigte Oligogalakturonate über das Futter die renale Bleiausscheidung um das Mehrfache erhöhten, während der Spurenelementstatus essentieller Mineralstoffe (Cu, Zn und Mg) unbeeinflusst blieb. Die Anwendung bzw. Wirksamkeit soll anhand von zwei Ausführungsbeispielen näher erläutert werden.

Ausführungsbeispiel

Beispiel 1

Bleibelasteten ($200 \mu g Pb/ml$ Trinkwasser) männlichen Wistar-Ratten wird nach einer Adaptationszeit von 3 Wochen an 10 aufeinanderfolgenden Tagen ein Gemisch gesättigter Oligogalakturonate (Na/K-Salze: 1:1) folgender Zusammensetzung (Monomer: 25%, Dimer: 40%; Trimer: 35%) über das Futter (10% Zulage) ad libitum verabreicht. Die renale Blei-Ausscheidung wird um das etwa 4fache im Vergleich zur Kontrolle erhöht, während die Ausscheidung der essentiellen Mineralstoffe Cu, Zn und Mg unbeeinflusst bleibt.

Beispiel 2

Bleibelasteten ($200 \mu g Pb/ml$ Trinkwasser) männlichen Wistar-Ratten wurden nach einer dreiwöchigen Adaptationszeit an vier aufeinanderfolgenden Tagen jeweils 2 mg in physiologischer Kochsalzlösung gelöste gesättigte Oligogalakturonate (Na/K-Salz: 1:1) pro 200 g Ratte intravenös in die Schwanzvene appliziert. Die renale Pb-Ausscheidung blieb im Vergleich zur Kontrolle unbeeinflusst, ebenso die essentiellen Mineralstoffe Cu, Zn und Mg.