



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

256206

(11) (B1)

(51) Int. Cl.⁴

C 07 C 101/22

(22) Přihlášeno 29 09 86

(21) PV 6986-86.A

(40) Zveřejněno 13 08 87

(45) Vydáno 15 12 88

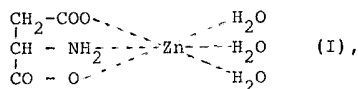
(75)

Autor vynálezu

HORSÁK IVAN ing., BALÁŽ VILIAM MUDr. CSc., BRATISLAVA,
TOPOĽSKÝ BORIS ing., MODRA

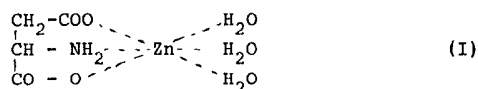
(54) Způsob přípravy zinečnatého komplexu kyseliny asparágové

Podstatou řešení je způsob přípravy
zinečnatého komplexu kyseliny asparágové
vzorce I



který je založený na reakci kyseliny asparágové s ekvimolárním množstvím anorganické base ze skupiny zahrnující hydroxidy a hydrogenuhličitany amonné a alkalických kovů, vzniklý vodný roztok hydrogenasparaganu se nechá reagovat s ekvimolárním množstvím ve vodě rozpuštěné anorganické zinečnaté soli při teplotě 40 až 100 °C, pH reakční směsi se potom upraví na hodnotu 6,0 až 7,5, získaný roztok se ochladí na teplotu 0 až 20 °C a vyloučený produkt se po promytí vodou vysuší při teplotě 40 až 100 °C. Komplexní sloučeninu vzorce I lze použít samostatně nebo ve formě směsi s účelným zastoupením ostatních složek jako geriatrikum ve zdravotnictví.

Vynález se týká způsobu přípravy terapeuticky použitelného zinečnatého komplexu kyseliny asparágové vzorce I



Je známo, že komplexní sloučeniny kyseliny asparágové s biogenními kovy představují terapeuticky výhodné formy léčivých přípravků pro svoji fyziologickou nezávadnost a snadnou vstřebatelnost. Například hořečnato-draselná sůl kyseliny asparágové je osvědčeným kardio-tonikem a u nás se vyrábí pod názvem Cardilan. Samotná kyselina asparágová je součástí poly-komponentních infuzních roztoků (Nutraminy), které jsou určeny k výživě nemocných v případech, kdy potrava nemůže být podávána per os, případně k léčení insuficience jater.

Příprava zinečnatých komplexů kyseliny asparágové nebyla v odborné literatuře doposud explicitně popsána. I když komplex vzorce I je známý a v odborné literatuře (Doynes, T.H. a kol.: Acta Cryst. 7, 652 (1954), Doynes, T.H. a kol.: Acta Cryst. 10, 438 (1957), Doynes, T.H.: Dis. Abstr. 18, 52 (1958), Kryger, L., Rasmussen, S.: Acta Chem. Scand. 27, 2 674 (1973)) byla vyřešena jeho krystalová struktura, o způsobu jeho přípravy není v uvedené literatuře zmínka. Při syntezě byla pravděpodobně použita analogická metoda, jako při přípravě izostrukturálních sloučenin NiAsp.3H₂O a CoAsp.3H₂O (Lifschitz, I., Schouteden, F.L.M.: Rec. Trav. Chim. 58, 411 (1939)), která je založena na reakci kyseliny asparágové s uhličitanelem nikelnatým, resp. kobaltnatým ve vodě a produkt se izoluje po zahuštění vodního roztoku dosucha. Příprava komplexních sloučenin kyseliny asparágové s jednomocnými a dvojmocnými kovy (Tanner, H., Scherberich. P.: Ger. Offen 2 752 287) je příliš všeobecná a v případě zinku nevede k definovaným produktům.

Uvedené nedostatky odstraňuje vynález, jehož předmětem je způsob přípravy zinečnatého komplexu kyseliny asparágové vzorce I, vyznačující se tím, že kyselina asparágová se nechá reagovat ve vodném prostředí s ekvimolárním množstvím anorganické base ze skupiny zahrnující hydroxidy a hydrogenuhlíčitany alkalických kovů a amonné, vzniklý vodný roztok hydrogenasparaganu se nechá reagovat s ekvimolárním množstvím ve vodě rozpuštěné anorganické zinečnaté soli při teplotě 40 až 100 °C, pH reakční směsi se upraví přidávkem některé z výše uvedených anorganických basí na hodnotu 6,0 až 7,5, získaný roztok se ochladí na teplotu 0 až 20 °C a vyloučený produkt se po promytí vodou vysuší při teplotě 40 až 100 °C.

Postup podle vynálezu se uskutečňuje tak, že 1 mol kyseliny asparágové se rozmíchá v destilované vodě, k suspenzi se přidá 1 mol anorganické base, jako např. hydroxidu sodného, hydroxidu draselného, hydroxidu amonného, hydrogenuhlíčitanu sodného, hydrogenuhlíčitanu draselného nebo hydrogenuhlíčitanu amonného a směs se míchá, dokud se roztok nevyčistí. Vzniklý vodný roztok hydrogenasparaganu alkalického kovu nebo amonného se nechá reagovat s 1 molem zinečnaté soli, jako např. síranem zinečnatým, dusičnanem zinečnatým nebo s výhodou chloridem zinečnatým, přičemž zinečnatá sůl je rozpuštěná v destilované vodě. Reakce se uskutečňuje při teplotě 40 až 100 °C, s výhodou při teplotě 70 až 80 °C, pH roztoku se potom upraví přidávkem některé z výše uvedených anorganických basí na hodnotu 6,0 až 7,5, s výhodou na hodnotu 6,0 až 6,3 a roztok se přefiltruje. Filtrát se ochladí na teplotu 0 až 20 °C a roztok se nechá 1 až 4 hod krystalizovat. Vyloučený produkt se promyje destilovanou vodou a vysuší se při teplotě 40 až 100 °C do konstantní hmotnosti.

Získaný zinečnatý komplex kyseliny asparágové vzorce I je velmi čistý a má definované složení. Navíc je v suchém stavu velmi stálý a proto je možné jej bez rozkladu skladovat a zpracovávat na žádanou lékovou formu. Zinečnatý komplex kyseliny asparágové připravený podle vynálezu se dá použít ať samostatně nebo ve formě směsi s účelným zastoupením ostatních složek jako účinné geriatruku. Jeho aplikace je možná v rozličných lékových formách, jako jsou tablety, potahované tablety, dražé, granuláty, sirupy, suspenze nebo roztoky a to jak v humánní, tak i veterinární praxi.

Dále je předmět vynálezu popsán na příkladech, které blíže ilustrují některé možnosti přípravy sloučeniny vzorce I, aniž by rozsah vynálezu jakkoliv omezovaly.

P ř í k l a d 1

V 500 ml destilované vody se rozpustí 40,0 g (1 mol) hydroxidu sodného a přidá se 133,1 g (1 mol) kyseliny L-asparágové. Směs se míchá až se všechna kyselina asparágová rozpustí, tj. cca 15 min. K takto připravenému roztoku hydrogenasparaganu sodného se přidá roztok vzniklý rozpouštěním 136,3 g (1 mol) chloridu zinečnatého (bezvodého) ve 250 ml destilované vody. Výsledná směs se důkladně promíchá, zahřeje na 75 až 80 °C a za stálého míchání a při uvedené teplotě se k ní přidává po částech roztok 40,0 g (1 mol) hydroxidu sodného v 250 ml destilované vody až do výsledného pH roztoku 6,0 až 6,3 (spotřebuje se téměř celý objem roztoku hydroxidu sodného). Takto získaný roztok se ještě za tepla přefiltruje a za míchání a chlazení na teplotu 10 °C se nechá krystalizovat po dobu 2 hod. Vyloučený produkt se potom separuje filtrací nebo odstředěním, promyje se 2x 250 ml destilované vody, 2x 250 ml bezvodého ethylealkoholu a vakuově se vysuší při teplotě 80 °C do konstantní hmotnosti. Získalo se 188 g (75,0 % teorie) bílé krystalické látky vzorce I, která je málo rozpustná ve studené vodě. Sumární vzorec je $C_4H_{11}O_7N_2Zn$ a relativní molekulová hmotnost je 250,52 g/mol. Struktura izolovaného komplexu vzorce I byla potvrzena elementární analýzou a termogravimetricky.

Elementární analýza:

vypočteno: % C = 19,18, % H = 4,43 % N = 5,59

nalezeno: % C = 20,11 % H = 4,37 % N = 5,72

Stanovení obsahu zinku (potenciometricky a polarograficky):

vypočteno: % Zn = 26,09

nalezeno: % Zn = 27,04 (potenciometricky)

% Zn = 26,30 (polarograficky)

Obsah vody (termogravimetricky):

vypočteno: % H_2O = 21,56

nalezeno: % H_2O = 22,34

Výsledky termogravimetrické analýzy:

Z křivky DTA vyplývá, že při teplotě cca 145 °C dochází k odštěpení všech tří molekul vody za současného rozkladu komplexu (kyselina asparágová dekarboxyluje). Z toho vyplývá, že všechny tři molekuly vody jsou součástí koordinačního polyedru. Tyto výsledky spolu s elementární analýzou jednoznačně potvrzují navrženou strukturu.

P ř í k l a d 2

Pracovní postup je shodný s postupem v příkladě 1, s tím rozdílem, že jako anorganická base se použilo odpovídající množství hydrogenuhlíčitanu sodného a to jak na přípravu monosodné soli, tak i na alkalizaci finálního roztoku. Jako zdroj Zn^{2+} se použil síran zinečnatý a získaný produkt se před sušením promýval vodou a bezvodým methylealkoholem. Po vysušení se získalo 182 g (72,6 % teorie) komplexu vzorce I. Struktura získané látky byla potvrzena elementární analýzou a termogravimetricky, obdobně jako v příkladě 1.

P ř í k l a d 3

Pracovní postup byl shodný s postupem v případě 1, s tím rozdílem, že jako anorganická base se použilo odpovídající množství hydroxidu draselného a to jak na přípravu monodraselné soli, tak i na alkalizaci finálního roztoku. Jako zdroje Zn^{2+} se použilo odpovídající množství

dusičnanu zinečnatého. Při izolaci se postupovalo stejně jako v příkladě 1. Po vysušení se získalo 176 g (70,3 % teorie) komplexu vzorce I. Struktura získané látky byla potvrzena elementární analýzou a termogravimetricky, obdobně jako v příkladě 1.

P ř í k l a d 4

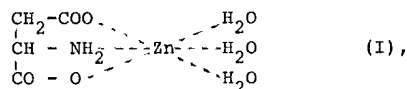
Pracovní postup byl shodný s postupem v příkladě 1, s tím rozdílem, že jako anorganická base se použilo odpovídající množství hydroxidu amonného a to jak na přípravu monoamonné soli, tak i na alkalizaci finálního roztoku na pH = 6,0 až 6,3. Další postup byl opět stejný jako v příkladě 1. Získalo se 185 g (73,8 % teorie) komplexu vzorce I. Struktura získané látky byla potvrzena elementární analýzou a termogravimetricky.

P ř í k l a d 5

Pracovní postup byl shodný s postupem v příkladě 1, s tím rozdílem, že jako anorganická base se použilo odpovídající množství hydrogenuhličitanu amonného a to jak na přípravu monoamonné soli, tak i na alkalizaci finálního roztoku na pH 6,0 až 6,3. Další postup byl opět shodný s postupem v příkladě 1. Po vysušení se získalo 181 g (72,2 % teorie) komplexu vzorce I. Struktura izolované látky byla potvrzena elementární analýzou a termogravimetricky, obdobně jako v příkladě 1.

P Ř E D M Ě T V Y N Á L E Z U

1. Způsob přípravy zinečnatého komplexu kyseliny asparágové vzorce I



vyznačující se tím, že kyselina asparagová se nechá reagovat ve vodním prostředí s ekvimolárním množstvím anorganické base ze skupiny zahrnující hydroxidy a hydrogenuhlíčitany amonné a alkalických kovů, vzniklý vodný roztok hydrogenasparaganu se nechá reagovat s ekvimolárním množstvím ve vodě rozpuštěné anorganické zinečnaté soli při teplotě 40 až 100 °C, pH reakční směsi se upraví přidavkem některé z výše uvedených anorganických basí na hodnotu 6,0 až 7,5, získaný roztok se ochladí na teplotu 0 až 20 °C a vyloučený produkt se po promytí vodou vysuší při teplotě 40 až 100 °C.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že jako anorganická zinečnatá sůl se používá síran zinečnatý, dusičnan zinečnatý nebo chlorid zinečnatý.

3. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že reakce se provádí při teplotě 70 až 80 °C.

4. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že izolace produktu probíhá výhodně po úpravě pH reakčního roztoku na hodnotu 6,0 až 6,3.