



Patent dodatkowy
do patentu _____

Zgłoszono: 7.II.1966 (P 112 830)

Pierwszeństwo: _____

Opublikowano: 25.II.1967

Kl. 30 h, 2/02

MKP A 61 k 27/06

UKD

Współtwórcy wynalazku: mgr Stanisław Biele, mgr Janina Hennig,
mgr Janusz Juszcakiewicz

Właściciel patentu: Instytut Farmaceutyczny, Warszawa (Polska)

Sposób wytwarzania leku zawierającego miedź

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania leku zawierającego miedź, który służy do podawania parenteralnego w celu usuwania niedoboru miedzi w organizmie.

Znane jest znaczenie śladowych ilości miedzi w organizmie zwierzęcym i ludzkim oraz skutki, które powoduje niedobór miedzi jak anemia i szereg innych schorzeń. Wprowadzanie do organizmu miedzi w postaci zwykłej soli miedziowej np. siarczanu miedziowego, jest nie wskazane ze względu na toksyczność jonu miedziowego, wielką szybkość jego wydzielania z organizmu oraz ostre odczyny miejscowe. Dlatego stosuje się liczne znane leki stanowiące kompleksowe połączenie miedzi np. z kwasem wersenowym, węglowodarami lub aminokwasami. Znane leki, aczkolwiek usuwają niedobór miedzi i są mniej toksyczne niż np. siarczany miedziowe, nie są zadowalające ponieważ działanie ich jest krótkotrwałe, wobec czego wymagają częstszego podawania. W warunkach masowej hodowli zwierząt jest to bardzo kłopotliwe.

Wynalazek polega na zastosowaniu szczególnie trudno rozpuszczalnego związku miedzi, którym jest siarczek miedziowy, jako podstawowego składnika leku służącego do wprowadzania miedzi do organizmu.

Sposób według wynalazku polega na sporządzaniu dyspersji siarczku miedziowego w nośniku stanowiącym koloidalny roztwór wodny wielkocząsteczkowych substancji nieszkodliwych dla organizmu i chociażby częściowo przyswajalnych. Po przyswojeniu części nośnika i wydzieleniu reszty

2

nośnika z organizmu, nierozpuszczalny zdyspergowany siarczek pozostaje w organizmie i zalega w nim przez bardzo długi okres czasu ulegając nader powolnemu rozpuszczaniu. Tą drogą organizm ma przez dłuższy okres czasu po podaniu leku zapewnioną niezbędną śladową ilość miedzi.

Jako nośnik siarczku miedziowego stosuje się według wynalazku roztwory koloidalne cukrów wielkocząsteczkowych peptonów, a nawet żelatyny. Najkorzystniejsze okazało się stosowanie dekstranu ze względu na jego całkowitą nietoksyczność, obojętność i zdolność penetracji w organizmie.

Według wynalazku rozpuszcza się dowolną sól miedzi, zwłaszcza siarczan miedziowy, wprost w roztworze koloidalnym substancji wielkocząsteczkowej, lub do roztworu koloidalnego ciała wielkocząsteczkowego, dodaje się wodny roztwór soli miedzi. Zwłaszcza korzystne okazało się stosowanie 10 procentowego roztworu dekstranu o ciężarze cząsteczkowym około 40 tysięcy, w którym rozpuszcza się siarczan miedziowy w ilości potrzebnej do uzyskania 5 g Cu w litrze. Następnie przez tak przygotowany roztwór przeprowadza się siarkowódor korzystnie w temperaturze pokojowej lub niższej, bądź część roztworu nośnika nasycy się w obniżonej temperaturze np. przy 5—10° siarkowodorem, a w pozostałej części rozpuszcza się sól miedzi po czym oba te roztwory miesza się ze sobą. Zamiast siarkowodoru można również zastosować roztwór dowolnego rozpuszczalnego siarczku np. amonowego lub sodowego. Jeżeli siarczek miedziowy był wytrącany siarkowodorem mieszaninę re-

akcyjną pozbawioną nadmiaru siarkowodoru neutralizuje się, zwłaszcza węglanem sodowym, do wartości $\text{pH} = 6-7$. Dzięki obecności koloidu wytrącony siarczek miedziowy ma postać subtelnej dyspersji. Tak otrzymuje się gotowy lek, do którego przed rozlewem do fiolek dodaje się dowolny znany środek konserwujący np. 0.5% fenolu.

Do wykonania leku stosuje się substraty o najwyższej czystości oraz zachowuje się znane środki ostrożności przyjęte przy przygotowywaniu leków parenteralnych, które nie nadają się do końcowego wyjaławiania termicznego.

Odmiana sposobu według wynalazku polega na odrębnym wytrącaniu siarczku miedziowego z roztworu soli miedzi, przemywaniu osadu i wytwarzaniu z niego dyspersji w roztworze koloidalnym substancji wielkocząsteczkowej omówionej powyżej. Aby uzyskać subtelny dyspersję stosuje się znane urządzenia w rodzaju młyna koloidalnego. Odmiana ta pozwala na uzyskanie leku nie zawierającego żadnych substancji poza wodną substancją wielkocząsteczkową, siarczkiem miedziowym i środkiem konserwującym. Jednakże wykonanie jej jest bardziej skomplikowane, a wyniki stosowania leku uzyskanego tą odmianą, praktycznie nie różnią się od wyników otrzymanych przy stosowaniu leku wytworzonego sposobem polegającym na wytrącaniu siarczku w roztworze koloidalnym nośnika.

Lek otrzymany sposobem według wynalazku jest trwały, jednakże zawarty w nim siarczek miedziowy ma skłonność do osadzania się i dlatego przed podawaniem go konieczne jest mieszanie. Zdolność do sedimentacji pozwala na otrzymanie koncentratu, który w dalszym ciągu może być użyty do przygotowania leku np. przy zastosowaniu innego nośnika, a zwłaszcza do zmieszania z innymi lekami w celu osiągnięcia leku złożonego umożliwiającego równoczesne podanie różnych substancji leczniczych lub profilaktycznych.

Przykład. 19,6 g $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ o czystości do analizy przekrystalizowano przez rozpuszczenie w wodzie i wytrącenie etanolem po czym otrzymany drobnociarnisty siarczan miedziowy rozpuszczono w 950 ml wodnego roztworu dekstranu o ciężarze molekularnym około 40 tysięcy, po czym w temperaturze około 5° przepuszczano przez ten roztwór siarkowodor do nasycenia. Następnie usunięto siarkowodor nie związany przepuszczając azot przez mieszaninę reakcyjną podczas ciągłego mieszania, aż do stwierdzenia, że azot uchodzący nie zawiera śladów siarkowodoru. Następnie mieszaninę reakcyjną zneutralizowano węglanem sodowym, który po wstępnym wyprażeniu został rozpuszczony w roztworze dekstranu jak wyżej. Zużyto około 50 ml tego roztworu o zawartości około 8,7 g bezwodnego Na_2CO_3 uzyskując wartość $\text{pH} = 6,2$. Do tak otrzymanego 1 litra leku dodano 5 g krystalicznego fenolu, po czym rozlano lek do fiolek. Całość postępowania przeprowadzono w warunkach aseptycznych.

Tak otrzymany lek wypróbowano na szczurach karmionych przez dłuższy czas tylko sproszkowanym mlekiem, u których stwierdzono anemię i spadek ciężaru ciała. Poszczególnym grupom szczurów zastrzyknięto domięśniowo lek otrzymany sposobem według wynalazku, siarczan miedziowy oraz

różne znane leki zawierające miedź w równych dawkach wynoszących 5 mg Cu na 1 kg. We wszystkich przypadkach stwierdzono nieomal natychmiastowy wzrost zawartości hemoglobiny, a zarazem rozpoczynający się wzrost ciężaru ciała. Jednakże korzystne wyniki po zastosowaniu CuSO_4 zanikły już po upływie 24-48 godzin, a w wyniku podania najlepszych spośród znanych leków stanowiących połączenia kompleksowe miedzi zanikły przeciętnie po upływie pięciu tygodni. Jedynie po podaniu leku otrzymanego sposobem według wynalazku stwierdzono korzystne wyniki, a więc systematyczny wzrost hemoglobiny doprowadzający do całkowitego zaniku anemii i wzrost wagi nie kończący się w okresie do 12 tygodni.

W celu zbadania gromadzenia się miedzi w tkance wątrobowej wykonano doświadczenia porównawcze jak wyżej na większej ilości myszy, którym zastrzyknięto w postaci różnych leków 5 mg Cu/kg. Następnie zabijano w odstępach czasu po 10 myszy z każdej serii i badano zawartość Cu w wątrobie. Stwierdzono w tkance wątrobowej najwyższą zawartość miedzi po upływie około 30 godzin od podania CuSO_4 , lecz zawartość ta spadała bardzo szybko. W wyniku stosowania innych leków również osiągnięto mniej więcej w tym samym czasie maksymalną zawartość Cu w tkance wątrobowej, jednakże zawartość ta była znacznie niższa niż w przypadku CuSO_4 , i zanik jej był bardziej powolny. We wszystkich przypadkach po upływie około 7 dni zawartość Cu w wątrobie powróciła do poziomu sprzed zastrzyku. Jedynie po zastosowaniu leku otrzymanego sposobem według wynalazku nie zauważono maksimum przebiegu zawartości Cu w tkance wątrobowej lecz stały bardzo powolny prawie że prostoliniowy wzrost tej zawartości w całym okresie prowadzonego doświadczenia, to jest w ciągu 7 dni. Jak wynika z tego doświadczenia miedź w postaci siarczku rozprowadzona w organizmie rozpuszczała się bardzo powoli i równomiernie, czego wyrazem był równomierny i stały wzrost zawartości miedzi w tkance wątrobowej.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania leku zawierającego miedź służącego do podawania parenteralnego, **znamienny tym**, że w koloidalnym roztworze wodnym substancji wielkocząsteczkowej, jak peptony, cukry wielkocząsteczkowe, żelatyna, zwłaszcza w roztworze dekstranu, wytwarza się dyspersję siarczku miedziowego.
2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że do koloidalnego roztworu wodnego substancji wielkocząsteczkowej wprowadza się rozpuszczalną sól miedziową i działaniem siarkowodoru lub roztworu siarczku wytrąca siarczek miedziowy, po czym usuwa się nadmiar siarkowodoru przepuszczając gaz obojętny i w miarę potrzeby zobojętnia do wartości pH około 6-7.
3. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że do koloidalnego roztworu wodnego substancji wielkocząsteczkowej wprowadza się siarczek miedziowy wytrącony z roztworu soli miedziowej i dokładnie przemyty oraz przeprowadza się ten siarczek w stan dyspersji znanym sposobem mechanicznym.