



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY  
A OBJEVY

# POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

256207

(11) (B1)

(51) Int. Cl.<sup>4</sup>

C 07 C 101/22

(22) Přihlášeno 29 09 86

(21) PV 6987-86.C

(40) Zveřejněno 13 08 87

(45) Vydáno 15 12 88

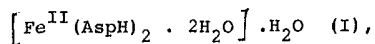
(75)

Autor vynálezu

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

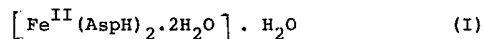
## (54) Akva-hydrogenasparagan železnatý a způsob jeho přípravy

Podstatou řešení je komplex dvojmocného železa s kyselinou asparágovou - akva-hydrogenasparagan železnatý vzorce I



kde Asp představuje aniont  $^-\text{OOC-CH}(\text{NH}_2)\text{-CH}_2\text{-COO}^-$ , resp. aniont  $^-\text{OOC-CH}(\text{NH}_3^+)\text{-CH}_2\text{-COO}^-$ . Dále se řeší způsob přípravy komplexu vzorce I, který je založený na reakci kyseliny asparágové s práškovým železem ve vodním prostředí, produkt se izoluje po odfiltrování nezreagovaného přebytečného železa tak, že filtrát se přidává do míchaného bezvodého nasyceného alifatického alkoholu s počtem atomů uhlíku 1 až 4, při teplotě -10 až 30 °C. Vyloučený produkt se 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 a/nebo antianemikum ve zdravotnictví.

Vynález se týká terapeuticky použitelného komplexu akva-hydrogenasparaganu železnatého vzorce I:



kde Asp představuje aniont  $^-\text{OOC}-\text{CH}(\text{NH}_2)-\text{CH}_2-\text{COO}^-$  a AspH potom představuje aniont  $\text{HOOC}-\text{CH}(\text{NH}_2)-\text{CH}_2-\text{COO}^-$ , resp.  $^-\text{OOC}-\text{CH}(\text{NH}_3^+)-\text{CH}_2-\text{COO}^-$  a způsobu jeho přípravy.

Je známo, že komplexní sloučeniny kyseliny asparágové s biogenními kovy představují terapeuticky výhodné formy léčivých přípravků pro svou fyziologickou nezávadnost a snadnou vstřebatelnost. Například hořečnato-draselná sůl kyseliny asparágové je osvědčeným kardioto-nikem 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 přijímána per os, případně k léčení insuficience jater.

Přípravou komplexních sloučenin kyseliny asparágové s dvojmocným železem se zabývalo více autorů. Shelly, G.: U.S. 2 766 268 vychází při přípravě z ekvimolárních množství kyseliny asparágové a hydroxidu barnatého, resp. hydroxidu vápenatého. Vodnou suspenzi vaří v přítomnosti práškového železa v neoxidující atmosféře a získanou barnatou, resp. vápenatou sůl nechá potom zreagovat se síranem železnatým v přítomnosti práškového železa v atmosféře oxidu uhličitého. Komplex asparaganu železnatého se získá po odfiltrování síranu barnatého, resp. síranu vápenatého a zahuštění filtrátu dosucha. Složení komplexu autor neuvádí.

V Brit. pat. 756 312 je popsán obdobný způsob přípravy založený na reakci kyseliny asparágové s hydroxidem barnatým a následné reakci vzniklé barnaté soli se síranem železnatým za přítomnosti práškového železa v neoxidující atmosféře. Po odfiltrování síranu barnatého se filtrát zahustí dosucha. Autoři uvádějí, že získali komplex o složení  $\text{FeAsp} \cdot \text{H}_2\text{O}$ , kde Asp má stejný význam jako ve vzorci I. Tento komplex je prakticky nerozpustný ve vodě a na vzduchu je nestálý - hnědne.

Skupina českých autorů Chromík, J. a spol.: AO 211 685 popisuje přípravu zmíněných komplexů několika způsoby. V zásadě vycházejí buď z monosodné nebo diamonné, případně vápenaté soli kyseliny asparágové, která reaguje s chloridem, štavelanem nebo uhličitanem železnatým. Jako antioxidant na udržení oxidačního stupně  $\text{Fe}^{\text{II}}$  používají autoři kyselinu askorbovou nebo její soli. Produkty izolují zahuštěním vodných roztoků dosucha nebo vysrážením produktu z vodného roztoku ethanolem. Přesné složení získaných komplexů neuvádějí.

Nevýhodou uvedených postupů je především to, že do reakční směsi zavádějí další pomocné sloučeniny a ionty (barnaté, vápenaté, sodné, amonné a další soli), které znečišťují získaný produkt a navíc některé jsou značně toxické, čímž znemožňují eventuální terapeutické využití těchto látek.

Francouzský autor Gaudin, O.P.: Brit. pat. 910 321 popisuje přípravu asparaganu železnatého založenou na reakci kyseliny asparágové s práškovým železem ve vodném prostředí v neoxidující atmosféře. Suspenze se vaří 3 až 4 hod, potom se přefiltruje a z filtrátu po ochlazení vykristaluje produkt. Autor udává složení produktu  $\text{Fe}(\text{AspH})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ , resp.  $\text{FeAsp}$ , podle použitých molárních poměrů mezi kyselinou asparágovou a železem 2:1, resp. 1:1. Zkratky Asp a AspH mají stejný význam jako ve vzorci I.

Všechny doposud popsané způsoby přípravy komplexů asparaganu železnatého používají nevýhodný způsob izolace, který je buďto energeticky velmi náročný a nezaručuje vysokou čistotu získaných látek (zahuštění vodných roztoků dosucha) nebo se izolují produkty "medovitě" konzistence, které se velmi těžce převádějí na krystalickou formu (vysrážení vodných roztoků alkoholem), případně dávají jen nevelké výtěžky (vykrytalování produktu z vodného roztoku).

Komplex akva-hydrogenasparaganu železnatého vzorce I, který je předmětem vynálezu, nebyl v literatuře doposud popsán. Příprava a izolace komplexů dvojmocného železa s kyselinou asparágovou je značně ztížena variabilitou železa v jeho oxidačních stupních a hlavně snadnou oxidací dvojmocného železa na trojmocné. Železité komplexy jsou již prakticky nerozpustné ve vodě, což vylučuje jejich terapeutické využití a navíc pro organismus jsou nepostradatelné právě železnaté ionty.

Uvedené nedostatky odstraňuje vynález, kterého podstatou je nový, terapeuticky použitelný komplex - akva-hydrogenasparagan železnatý vzorce I a způsob jeho přípravy, vyznačující se tím, že kyselina asparágová reaguje s práškovým železem ve vodném prostředí, při molárním poměru mezi kyselinou asparágovou a železem 2:1 až 1:1, při reakční teplotě 20 až 120 °C, v neoxidující ochranné atmosféře a/nebo přídatku 0,1 až 10,0 hmot. % fyziologicky nezávadného antioxidantu k reakční směsi, přičemž reakční doba je 2 až 8 hod. a komplex vzorce I se izoluje po přefiltrování roztoku tak, že filtrát se přidává do míchaného 2 až 10násobného objemu bezvodého nasyceného alifatického alkoholu s počtem atomů uhlíku 1 až 4, při teplotě -10 až 30 °C a vyloučený produkt se vysuší při teplotě 40 až 100 °C.

Postup podle vynálezu se uskutečňuje tak, že 1 mol kyseliny asparágové se rozmíchá v destilované vodě a k suspenzi se přidá 0,5 až 1 mol, výhodně 0,6 až 0,75 molu práškového železa. Reakční směs se míchá při teplotě 20 až 120 °C, výhodně 90 až 100 °C po dobu 2 až 8 hod. Potom se roztok ochladí na teplotu 20 °C a nezreagované přebytečné železo se odfiltruje v neoxidující ochranné atmosféře a/nebo přídatku 0,1 až 10,0 hmot. % fyziologicky nezávadného antioxidantu, s výhodou 0,5 až 5,0 hmot. % kyseliny askorbové a/nebo jejích alkalických solí k filtrátu. Filtrát se přidává do míchaného 2 až 10násobného objemu (vzhledem na objem filtrátu) bezvodého nasyceného alifatického alkoholu s počtem atomů uhlíku 1 až 4 při teplotě -10 až 30 °C. Při izolaci je výhodně použit bezvodý ethanol a teplotu udržovat v rozmezí 0 až 5 °C. Vyloučený produkt se odfiltruje a vysuší vakuově nebo v neoxidující ochranné atmosféře při teplotě 40 až 100 °C.

Získaný komplex je velmi čistý a má definované složení. Navíc je v suchém stavu odolný proti oxidaci vzdušným kyslíkem a proto je možné jej bez rozkladu skladovat a zpracovávat na žádanou lékovou formu.

Nejvýhodnějším a nejúčinnějším, přitom fyziologicky zcela nezávadným antioxidantem, který zabraňuje oxidaci železnatých iontů vzdušným kyslíkem je kyselina askorbová a/nebo její soli. Tato i její soli mají kromě vlastního stabilizujícího účinku příznivý vliv i během léčebné aplikace, protože kyselina askorbová (vitamín C) je nepostradatelná pro lidský organismus a zvyšuje, mimo jiné i jeho imunitu.

Železnatý komplex kyseliny asparágové připravený podle vynálezu se dá použít, ať samostatně nebo ve formě směsi s účelným zastoupením ostatních složek jako účinné geriatikum nebo k léčení anemických stavů. Jeho aplikace je možná v rozličných lékových formách, jako např. tablety, potahované tablety, dražé, granuláty, suché injekce, sirupy, suspenze nebo roztoky a to pro humánní i veterinární použití.

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

#### P ř í k l a d 1

Ve 400 ml destilované vody se suspenduje 133,1 g (1 mol) kyseliny L-asparágové a 33,5 g (0,6 molu) práškového železa. Směs se refluxuje za míchání a v ochranné atmosféře dusíku po dobu 6 hod. Použitý dusík se zbavuje příměsí kyslíku promýváním přes roztok 12 g hydroxidu draselného a 4 g pyrogallolu ve 100 ml destilované vody. Po uplynutí reakční doby se směs ochladí na 20 °C a nezreagované práškové železo se odstraní filtrací pod dusíkem. Filtrát se jímá do předlohy obsahující 3 g kyseliny askorbové v 10 ml destilované vody

a proti oxidaci vzdušným kyslíkem je výhodné filtrát chránit převrstvením cca 2 cm vrstvou toluenu. Produkt se izoluje tak, že filtrát se přikapává k 1 600 ml intenzivně míchaného bezvodého ethanolu při teplotě 0 až 5 °C takovou rychlostí, aby se celý objem filtrátu přidal za cca 1 hod. Potom se roztok míchá při uvedené teplotě ještě 30 minut. Celou izolaci je opět nutné provádět v ochranné atmosféře dusíku. Vyloučený produkt se potom odfiltruje, promyje 2x 500 ml bezvodého ethanolu a vakuově vysuší při teplotě 80 °C do konstantní hmotnosti. Získá se cca 170 g (90 % teorie) akva-hydrogenasparaganu železnatého vzorce I. Připravený komplex má šedo zelenou barvu, krystalickou strukturu a je velmi dobře rozpustný ve vodě. Sumární vzorec je  $C_8H_{18}N_2O_{11}Fe$  a relativní molekulová hmotnost je 374,10 g/mol.

Elementární analýza:

vypočteno:	% C = 25,69	% H = 4,85	% N = 7,49	% Fe = 14,93
nalezeno:	% C = 26,12	% H = 4,96	% N = 7,29	% Fe = 15,47

Stanovení obsahu dvojmocného a trojmocného železa polarograficky:

vypočteno:	% Fe <sup>II</sup> = 14,93	% Fe <sup>III</sup> = 0
nalezeno:	% Fe <sup>II</sup> = 14,50	% Fe <sup>III</sup> = 0,97

Obsah vody termogravimetricky:

vypočteno:	% H <sub>2</sub> O = 14,45
nalezeno:	% H <sub>2</sub> O = 15,32

Výsledky termogravimetrické analýzy:

Z křivek DTA i DTG vyplývá, že k prvnímu úbytku hmotnosti, který odpovídá jedné molekule vody dochází při teplotě cca 100 °C. K dalšímu úbytku hmotnosti, který odpovídá ztrátě dvou molekul vody dochází při teplotě cca 180 °C za současného rozkladu látky. To dokazuje, že jedna molekula vody je vázána k molekule komplexu mimo koordinační sféru jako krystalová voda a zbývající dvě molekuly vody jsou součástí koordinačního polyedru. To plně potvrzuje navrženou strukturu komplexu.

P ř í k l a d 2

Pracovní postup je stejný jako v příkladě 1, s tím rozdílem, že produkt se izoluje přikapáním do 1 500 ml bezvodého methanolu při teplotě 0 až 5 °C. Další zpracování je opět stejné jako v příkladě 1. Získalo se 155 g (82,9 % teorie) akva-hydrogenasparaganu železnatého vzorce I. Struktura komplexu byla potvrzena elementární analýzou a termogravimetricky.

P ř í k l a d 3

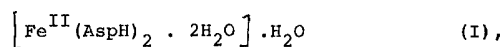
Pracovní postup je stejný jako v příkladě 1, s tím rozdílem, že se pracovalo v ochranné atmosféře kysličníku uhličitého a produkt se izoloval přikapáním do 2 000 ml bezvodého izo-propanolu při teplotě -5 °C. Získalo se 152 g (81,3 % teorie) akva-hydrogenasparaganu železnatého vzorce I. Struktura komplexu byla potvrzena elementární analýzou a termogravimetricky, obdobně jako v příkladě 1.

P ř í k l a d 4

Pracovní postup je stejný jako v příkladě 1, s tím rozdílem, že produkt se izoloval přikapáním do 3 200 ml bezvodého terc-butanolu při teplotě 30 °C. Další zpracování je opět stejné jako v příkladě 1. Získalo se 137 g (73,2 % teorie) akva-hydrogenasparaganu železnatého vzorce I. Struktura komplexu 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. Komplexní sloučenina akva-hydrogenasparaganu železnatého vzorce I



kde Asp představuje aniont  $^-\text{OOC}-\text{CH}(\text{NH}_2)-\text{CH}_2-\text{COO}^-$  a AspH potom představuje aniont  $\text{HOOC}-\text{CH}(\text{NH}_2)-\text{CH}_2-\text{COO}^-$ , resp.  $^-\text{OOC}-\text{CH}(\text{NH}_3^+)-\text{CH}_2-\text{COO}^-$ .

2. Způsob přípravy komplexu vzorce I, vyznačující se tím, že kyselina asparágová reaguje s práškovým železem ve vodním prostředí, při molárním poměru mezi kyselinou asparágovou a železem 2:1 až 1:1, při reakční teplotě 20 až 120 °C, v neoxidující ochranné atmosféře a/nebo přísavku 0,1 až 10 hmot. % fyziologicky nezávadného antioxidantu k reakčnímu roztoku, přičemž reakční doba je 2 až 8 hod a komplex vzorce I se izoluje po přefiltrování roztoku tak, že filtrát se přidává do míchaného 2 až 10násobného objemu bezvodého nasyceného alifatického alkoholu s počtem atomů uhlíku 1 až 4, při teplotě -10 až 30 °C a vyloučený produkt se vysuší při teplotě 40 až 100 °C.

3. Způsob podle bodu 2, vyznačující se tím, že reakce se provádí při molárním poměru mezi kyselinou asparágovou a železem 2:1,2 až 2:1,5.

4. Způsob podle bodu 2, vyznačující se tím, že jako fyziologicky nezávadný antioxidant se používá kyselina askorbová a/nebo její soli s alkalickým kovem.

5. Způsob podle bodu 2, vyznačující se tím, že reakce se provádí při reakční teplotě 90 až 100 °C.

6. Způsob podle bodu 2, vyznačující se tím, že izolace produktu se provádí při použití bezvodého ethanolu, při teplotě 0 až 5 °C.