

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWAURZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

58639

Patent dodatkowy
do patentu _____

Zgłoszono: 13.VII.1967 (P 121 668)

Pierwszeństwo: _____

Opublikowano: 29.XI.1969

Kl. 12 a, 6

MKP ~~COTC~~

C 086, 18/08

UKD

Współtwórcy wynalazku: mgr inż. Jan Mioduszeński, mgr inż. Mieczysław Mioduszeński, Andrzej Kornacki

Właściciel patentu: Kutnowskie Zakłady Farmaceutyczne „Polfa” Przedsiębiorstwo Państwowe, Kutno (Polska)

Sposób wytwarzania kompleksowych połączeń mieszanych
żelaza trójwartościowego z uwodornionym dekstranem
i kwasem cytrynowym lub solami metalu alkalicznego tego kwasu

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania kompleksowych połączeń mieszanych żelaza trójwartościowego z uwodornionym dekstranem i kwasem cytrynowym lub solami metalu alkalicznego tego kwasu, nadających się do stosowania parenteralnego lub enteralnego w leczeniu i/lub w weterynarii jako leki dla zwalczania schorzeń, wynikających z niedoboru żelaza w organizmie lub z zaburzeń w przyswajaniu żelaza.

Znane są kompleksowe połączenia mieszane żelaza z kwasem cytrynowym i sorbitolem, stosowane w leczeniu, jak również połączenia kompleksowe żelaza z uwodornionym dekstranem.

Kompleksy otrzymywane sposobem według wynalazku nie były dotychczas znane.

Wyróżniają się one od związków typu pierwszego tym, że posiadają wyższy ciężar cząsteczkowy, nie są więc wskutek tego szybko wydalone z organizmu drogą nerkową. Jednocześnie zawierając znacznie niższą ilość związanego kwasu cytrynowego nie wpływają na krzepliwość krwi. Natomiast będąc zbliżone pod względem ciężaru cząsteczkowego do znanych połączeń z dekstranem uwodornionym, nie zawierających kwasu cytrynowego, wyróżniają się od nich łatwością tworzenia się w krótkim czasie i przy niższych temperaturach, znacznie większą stabilnością w czasie sterylizacji termicznej oraz nie wykazują tendencji do tworzenia osadów w ampulkach. W badaniach farmakologicznych kompleksy otrzymywane sposobem

2

według wynalazku wykazują niską toksyczność przy podawaniu dożylnie myszkom (LD_{50} powyżej 2000 mg/kg wagi myszki), oraz wysoki poziom żelaza w surowicy krwi po podaniu domięśniowym, co świadczy o dobrej resorpcji.

Połączenia te, wykazują więc szereg właściwości korzystnych w stosunku do znanych połączeń o zbliżonym zastosowaniu, jednocześnie zaś otrzymywanie ich sposobem według wynalazku jest prostsze i bardziej ekonomiczne.

Kompleksowe połączenia mieszane żelaza trójwartościowego z dekstranem uwodornionym i kwasem cytrynowym lub jego solą sodową wytwarza się w sposób następujący. Upřednio wytrącony, przemyty i odsączony wodorotlenek żelazowy miesza się z suchym dekstranem uwodornionym w stosunku takim, ażeby zawartość żelaza elementarnego w połączeniu kompleksowym wynosiła od 5% do 30%, następnie wprowadza do mieszaniny cytrynian sodowy lub kwas cytrynowy w ilości 1%—10% w stosunku do ilości użytego dekstranu uwodornionego, po czym alkaliczuje się wodnym roztworem wodorotlenku sodowego i powstałą alkaliczną mieszaninę ogrzewa się przy mieszananiu aż do utworzenia kompleksu posiadającego zupełną rozpuszczalność w wodzie.

Reakcja zachodzi w dość szerokim zakresie temperatur 70—100°C przy tym czas jej zależny jest od temperatury. Można więc prowadzić mieszanie dla uzyskania kompleksu przez dłuższy czas w niż-

szej temperaturze, lub też przez czas stosunkowo krótki w górnym przedziale temperatur.

Kontrola procesu może być prowadzona przez rozcieńczanie próbek znacznym nadmiarem wody destylowanej i obserwację klarowności rozcieńczonych roztworów. Po uzyskaniu pełnej klarowności korzystne jest ogrzewanie w pobliżu temperatury wrzenia jeszcze przez kilka minut. Powstały roztwór po ostygnięciu filtruje się, po czym poddaje procesowi dejonizacji dla usunięcia nadmiaru wprowadzonych alkaliów i ustawienia wartości pH w korzystnym fizjologicznie zakresie od 5,5 do 6,6.

Wodorotlenek żelazowy nadający się do uzyskiwania omawianych połączeń kompleksowych otrzymuje się przez stopniowe dodawanie do wodnego roztworu rozpuszczalnej trójwartościowej soli żelaza roztworu wodnego węglanu sodowego, korzystnie przy temperaturze poniżej 20°C. Wytrącony osad wodorotlenku żelazowego przemywa się wodą destylowaną przez dekantację, odsącza pod próżnią lub odwirowuje i w stanie wilgotnym miesza się z suchym sproszkowanym dekstranem uwodornionym.

Stwierdzono, że do otrzymywania kompleksów sposobem według wynalazku odpowiedni jest dekstran uwodorniony o redukcijności, oznaczanej odczynnikami i według metody Somogyi, wynoszącej od 0,02% do 3,0% (wyrażonej w gramach równoważnika glukozy na 100 gramów dekstranu), posiadający w temperaturze 25°C lepkość istotną w granicach 0,01–0,20, korzystnie 0,05–0,07, co odpowiada w przybliżeniu średniemu wagowo ciężarowi cząsteczkowemu w granicach 3.000–10.000.

W celu usunięcia z produktu, wprowadzonego do reakcji wodorotlenku metalu alkalicznego, stosuje się według wynalazku żywice jonowymienne, korzystnie słabo kwasowe kationity. Roztwór wodny produktu przepuszcza się w tym celu przez złożone jonitowe osadzone w kolumnie, na filtrze, lub też wprowadza się jonit do roztworu, usuwając go następnie po pewnym okresie działania przez odfiltrowanie lub przez wirowanie. Działanie jonitu dogodnie kontroluje się przez pomiary wartości pH lub przewodnictwa elektrolitycznego. Korzystnie jest prowadzić dejonizację do uzyskania wartości pH 5,5–6,6. Roztwór po przesączeniu stosuje się bezpośrednio do przygotowania formy iniekcyjnej leku, albo wydziela się z roztworu produkt w formie stałej.

Produkt stały wydziela się przez wysuszenie roztworu metodą rozpyłową, przez odparowanie wody pod zmniejszonym ciśnieniem w znanego typu urządzeniach, lub też przez wytrącenie z roztworu za pomocą mieszanego się z wodą rozpuszczalnika organicznego, jak aceton lub niższe alkohole, a następnie odsączenie i wysuszenie, korzystnie pod zmniejszonym ciśnieniem.

Otrzymany produkt jest łatwo rozpuszczalny w wodzie i może służyć do ponownego przygotowania roztworów do iniekcji. Wodny roztwór produktu po dejonizacji i filtracji doprowadza się do formy iniekcyjnej przez odpowiednie nastawienie stężenia żelaza oraz przez dodanie odpowiedniej ilości chlorku sodowego dla uzyskania izotoniczności roztworu.

Tak przygotowany roztwór przesącza się, umieszcza w zamkniętych pojemnikach jak ampułki, fiolki lub flakony i sterylizuje w temperaturze 115°C przez 30 minut.

Sposób według wynalazku wyjaśniają bliżej podane poniżej przykłady.

Przykład I. 700 ml roztworu wodnego chlorku żelazowego o stężeniu 15 mg żelaza elementarnego w 1 ml, umieszczono w kolbie szklanej o pojemności 4 litrów, zaopatrzonej w mieszadło i ochłodzono do temperatury 12°C.

Osobno rozpuszczono 33 g bezwodnego węglanu sodowego w 1500 ml wody, przesączone i ochłodzono do temperatury 12°C.

Roztwór węglanu sodowego wkraplano do mieszanego mechanicznie roztworu chlorku żelazowego aż do uzyskania wartości pH zawiesiny = 5,9.

Zawiesinę wodorotlenku żelazowego przeniesiono do większego naczynia, rozcieńczono wodą destylowaną do objętości 6 litrów i pozostawiono do sedimentacji osadu. Ciecz z nad osadu zdekantowano, a osad przemywano kilkakrotnie nowymi porcjami wody destylowanej aż do zaniku reakcji na chlorki w cieczy dekantowanej. Osad odsączono na nuczki pod zmniejszonym ciśnieniem i odessano. Odsączony, wilgotny osad wodorotlenku żelazowego wymieszano dokładnie z 36 g uwodornionego dekstranu o redukcijności 0,02% oraz o lepkości istotnej 0,059.

Do homogennej masy dodano 1 g cytrynianu sodowego, wymieszano, a następnie dodano 2 g wodorotlenku sodowego rozpuszczonego w 20 ml wody destylowanej i ogrzewano przy ciągłym mieszaniu mechanicznym w temperaturze 96–98°C.

Po 45 minutach ogrzewania pobrana próbka wykazała zupełną rozpuszczalność w wodzie, a po 55 minutach zakończono ogrzewanie. Roztwór po ostygnięciu przesączone przez sączone szklany o gęstości G-3 i przepuszczono kilkakrotnie przez 70 ml osadzonego w kolumnie wymiennicza kationitowego słabokwasowego, Amberlit IRC-50 (firmy Rohm and Hass).

Po uzyskaniu wartości przewodnictwa elektrolitycznego roztworu $1,28 \times 10^{-3} (\text{ohm}^{-1} \text{cm}^{-1})$ i wartości pH = 5,6 dejonizację zakończono.

Roztwór rozcieńczono wodą destylowaną do stężenia Fe 50 mg/ml, dodano chlorku sodowego w ilości 0,85 g na 100 ml roztworu, przesączone przez wkład klarujący azbestowo-celulozowy o gęstości K-5 rozlano do ampulek i po zatopieniu sterylizowano w ciągu 30 minut w autoklawie przy temperaturze 115°C.

Przykład II. Otrzymano wodorotlenek żelazowy w ilości i w sposób podany w przykładzie I. Otrzymano mieszane połączenie kompleksowe w sposób podany w przykładzie I, z tą różnicą, że użyto 30 g dekstranu uwodornionego o redukcijności 2,8% i lepkości istotnej 0,059, oraz wprowadzono 1,5 g cytrynianu sodowego, zamiast 1 g.

Po dejonizacji i filtracji roztworu, wydzielono produkt w formie suchego proszku przez wysuszenie w suszarni rozpyłowej, przy temperaturze wlotowej powietrza suszącego 130°C. Otrzymany brązowo-czerwony proszek o zawartości 28,6% zwią-

zanego kompleksowo żelaza, rozpuszczał się łatwo w wodzie, umożliwiając przygotowanie roztworu o właściwościach identycznych z roztworem przed suszeniem.

Przykład III. Otrzymano wodorotlenek żelazowy, postępując jak w przykładzie Nr I, lecz przy ilości wyjściowej 1400 ml roztworu chlorku żelazowego, zawierającego 21,8 g żelaza elementarnego. Roztwór węglanu sodowego w ilości 2500 ml o zawartości 63 g bezwodnego węglanu sodowego, wkraplano do uzyskania wartości pH zawiesiny = 5,5. Następnie osad przemywano trzykrotnie przez dekantację wodą destylowaną i odsączono przy zmniejszonym ciśnieniu.

Wilgotny osad wodorotlenku żelazowego wymieszano dokładnie z 84 g uwodornionego dekstranu o redukcijności 2,32 i lepkości istotnej 0,055. Do mieszaniny wprowadzono roztwór 4 g cytrynianu sodowego w 20 ml wody destylowanej, a następnie 24 ml roztworu 10% wodorotlenku sodowego. Mieszaninę ogrzewano przy stałym mieszaniu mechanicznym przez 25 minut do osiągnięcia temperatury mieszaniny 75°C, utrzymywano w tej temperaturze przez 15 minut, następnie zaś stopniowo podwyższano temperaturę, osiągając po 25 minutach temperaturę 95°C, przy pełnej rozpuszczalności produktu w wodzie. Ogrzewano przez dodatkowe 15 minut w temperaturze 98°C, po czym pozostawiono do ostygnięcia.

Po przesączeniu roztwór dejonizowano przez kilkakrotne (4 razy) przepuszczenie przez 90 ml zawiesiny kationitu Amberlit IRC-50 osadzonego na filtrze, do osiągnięcia wartości pH = 6,0. Roztwór doprowadzono do formy iniekcyjnej i sterylizowano jak w przykładzie I.

Przykład IV. Połączenie kompleksowe mięsne otrzymano w sposób podany w przykładzie III, stosując identyczne postępowanie i ilości odczynników, z tą różnicą że zamiast roztworu 4 g cytrynianu sodowego w 20 ml wody destylowanej użyto roztwór 2,85 g kwasu cytrynowego w 15 ml wody destylowanej.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania kompleksowych połączeń mieszanych żelaza trójwartościowego z uwodornionym dekstranem i kwasem cytrynowym lub solą metalu alkalicznego tego kwasu, **znamienny tym**, że strącony, wyodrębniony i przemyty od substancji o charakterze jonowym wodorotlenek żelazowy, odsącza się i miesza w stanie wilgotnym z suchym uwodornionym dekstranem w stosunku takim ażeby zawartość elementarnego żelaza w końcowym produkcie kompleksowym wynosiła 5%—30%, wprowadzając do mieszaniny kwas cytrynowy lub sól metalu alkalicznego tego kwasu w ilości 1—10% w stosunku do uwodornionego dekstranu, mieszaninę alkalizuje się wodnym roztworem wodorotlenku metalu alkalicznego i ogrzewa się mieszając do uzyskania kompletnej rozpuszczalności produktu w wodzie, a następnie roztwór po ostygnięciu przesącza się i poddaje dejonizacji za pomocą wymienniczy jonowych.

2. Sposób według zastrz. 1 **znamienny tym**, że do wytwarzania kompleksów stosuje się dekstran uwodorniony o redukcijności 0,02—3,0%, oznaczanej odczynnikami Somogyi i wyrażonej jako ilość gramów równoważnika glukozy na 100 gramów dekstranu, oraz o lepkości istotnej w granicach 0,01—0,20 w temperaturze 25°C.