



POLSKIEJ RZECZYPOSPOLITEJ LUDOWEJ

OPIS PATENTOWY

Nr 42717

Kl. 30 h, 2/20

Spofa, sdruzeni podniku pro zdravotnickou výrobu

Praga, Czechosłowacja

Sposób wytwarzania wodnych roztworów witaminy K₁

Patent trwa od dnia 27 listopada 1958 r.

Pierwszeństwo: 30 listopada 1957 r. (Czechosłowacja).

Witamina K₁ (2-metylo-3-fitylo-1,4-naftochinon) stanowi substancję, która wykazuje działanie przeciwhemoragiczne. Jak udowodnił James i współpracownicy (Arch. Int. Med. 83, 632, 1949), Gamble i współpracownicy (Arch. Int. Med. 95, 52, 1955) i inni autorzy, witamina K₁ wykazuje korzystniejsze działanie farmakologiczne od analogów witaminy K (2-metylo-1,4-naftochinon). Szczególnie uwydatnia się jej silniejsze i dłużej utrzymujące się działanie przy hypoprotrombinemii, która może być wywołana przez przedawkowanie środków przeciwkoagulacyjnych typu dwukumaryny.

Witaminę K₁ aplikowano początkowo prawie wyłącznie w postaci dożylnych wlewek, a mianowicie w postaci emulsji stabilizowanej lecytyną (Rehnbein i współpracownicy, Ann. Surg 135, 454, 1952). Witamina K₁ jest nierozpuszczalna w wodzie; rozpuszcza się ona tylko w niektórych rozpuszczalnikach organicznych i w olejach roślinnych.

Po stwierdzeniu, że witaminę K₁ można po-

dawać również doustnie szukano różnych środków, które umożliwiły by wytworzenie nadających się do stosowania jej wodnych roztworów. Jako środki ułatwiające rozpuszczanie witaminy K₁ proponowano, np. mydła wyższych kwasów tłuszczowych (np. kwasu olejowego i podobnych). Sposób ten wykazuje jednak pewne wady. Do ułatwienia rozpuszczenia witaminy K₁ potrzebna jest znaczna ilość mydła, (około 10-krotna witaminy K₁) a roztwory mydła, do których jeszcze dodaje się zwykle etanol, posiadają nieprzyjemny smak i drażniące działanie. Poza tym przy dalszym rozcieńczaniu tych roztworów wodą mętnieją one. Dalszą wadą tego sposobu jest to, że do przygotowania stężonych roztworów witaminy K₁ do podawania parenteralnego, które czasem konieczne są do osiągnięcia szybkiego działania, mydła nie nadają się z powodu ich wysokiej lepkości.

Oprócz wymienionych roztworów witaminy K₁ z mydłami badano również przydatność

emulsji tłuszczowych witaminy K₁. Obok jednak trudności związanych z wytwarzaniem tych emulsji stosowanie ich (przy podawaniu parenteralnym) związane jest z niebezpieczeństwem embolii tłuszczowej.

Stwierdzono, że do wytwarzania klarownych, wodnych roztworów witaminy K₁ nie mętniejących przy rozcieńczaniu wodą można stosować jako środek ułatwiający rozpuszczanie, niejonowy środek powierzchniowo czynny, filozoficznie nieszkodliwy; korzystnie — „Polysorbatu 80“.

W porównaniu z mydłami ilość środka powierzchniowo czynnego potrzebnego do rozpuszczenia witaminy K₁ jest znacznie mniejsza. Wystarczy ona około 4-krotną do 5-krotną ilość witaminy tak, że pacjentowi można podać mniejszą objętość roztworu witaminy K₁.

Według wynalazku można wytwarzać również wysoko stężone roztwory witaminy K₁ o stosunkowo niskiej lepkości. Działanie drażniące i toksyczność niejonowych środków powierzchniowo czynnych jest dużo niższa aniżeli mydeł, które zupełnie nie nadają się do aplikacji dożylniej.

Wodne roztwory witaminy K₁ otrzymane sposobem według wynalazku dają się łatwo wstrzykiwać, iniekcja ich nie jest bolesna, a poza tym resorbują się łatwo i szybko w organizmie.

Przy wytwarzaniu wodnych roztworów witaminy K₁ postępuje się np. tak, że najpierw witaminę K₁ przeprowadza się w klarowny roztwór za pomocą 4—5-krotnej ilości środka powierzchniowo czynnego ogrzewanego do temperatury 40—70°C krzystalnie „Polysorbatu 80“, po czym do roztworu tego dodaje się taką samą objętość wody destylowanej o tej samej temperaturze, a po ochłodzeniu do temperatury pokojowej dopełnia wodą destylowaną do pożądanego objętości.

Roztwory przeznaczone do podawania dożylnego sterylizuje się przez filtrację na frycie szklanej G₅.

Wytworzone w ten sposób roztwory witaminy K₁ są stabilne i nie mętnieją. Trzeba je jednak przy wytwarzaniu, napełnianiu i przechowywaniu chronić przed bezpośrednim działaniem światła dziennego. Do roztworów tych można wprowadzać dodatkowo glikol propylenowy w ilości 1—2-krotnej witaminy K₁, który podwyższa hydrofilie i częściowo działa jako środek konserwujący, poza tym chlorek

sodowy, który reguluje izotonię roztworów stosowanych do celów iniekcji.

Przykład I. 5,0 g witaminy K₁ rozpuszcza się w temperaturze 40—70°C w 25,0 g „Polysorbatu 80“. Do klarownego roztworu dodaje się porcjami taką samą objętość wody destylowanej ogrzanej do temperatury 60—70°C. Po ochłodzeniu do temperatury pokojowej dopełnia się roztwór wodą destylowaną do 100 cm³. Roztwór sporządza się i napełnia w ciemnym pomieszczeniu, najkorzystniej przy czerwonym albo pomarańczowo-żółtym świetle. Roztwór przeznaczony do podawania doustnego zawiera w 0,2 cm³ 10 mg witaminy K₁.

Przykład II. W ten sposób, jak w przykładzie I sporządza się roztwór z 5,0 g witaminy K₁ i 20,0 g „Polysorbatu 80“. Roztwór przeznaczony do podawania doustnego zawiera w 0,2 cm³ 10 mg witaminy K₁.

Przykład III. 5,0 g witaminy K₁ rozpuszcza się w temperaturze 40—70°C w 20,0 g „Polysorbatu 80“, po czym do klarownego roztworu — dodaje się 5—10 g glikolu polipropylenowego. Następnie roztwór miesza się z taką samą objętością wody destylowanej ogrzanej do temperatury 40—50°C, a po ochłodzeniu do temperatury pokojowej dopełnia się wodą destylowaną do 100 cm³. Roztwór przeznaczony jest do podawania doustnego i zawiera w 0,2 cm³ 10 mg witaminy K₁.

Przykład IV. W taki sam sposób, jak w przykładzie I sporządza się klarowny roztwór z 1,0 g witaminy K₁, 4,0 g „Polysorbatu 80“, 0,7 g chlorku sodowego i wody destylowanej. Roztwór sterylizuje się przez filtrację na sączku szklanym G₅. Roztwór ten służy do podawania dożylnego, np. do infuzji. Zawiera on w 1 cm³ 10 mg witaminy K₁. LD₅₀ = 1,1 — 1,2 cm³ (20 g i. v. (mysz)).

Przykład V. W taki sam sposób, jak w przykładzie I sporządza się klarowny roztwór z 1,0 g witaminy K₁, 4,0 g „Polysorbatu 80“, 5,0 g glikolu polipropylenowego, 0,7 g chlorku sodowego i wody destylowanej. Roztwór można przygotować i napełniać w atmosferze gazu obojętnego np. azotu. Sterylizacja tego roztworu następuje przez filtrację na sączku szklanym G₅. Roztwór ten można stosować do podawania dożylnego np. do infuzji. 1 cm³ roztworu zawiera 10 mg witaminy K₁.

Zastrzeżenie patentowe

Sposób wytwarzania wodnych roztworów witaminy K₁, znamieny tym, że witaminę K₁

przeprowadza się do roztworu w temperaturze 40—70°C w 4—5-krotnej ilości niejonowego środka powierzchniowo czynnego, nieszkodliwego fizjologicznie, korzystnie „Polysorbatu 80“ ewentualnie z dodatkiem glikolu propylenowego w ilości 1—2-krotnej witaminy K₁, po czym powstały roztwór rozcieńcza się taką samą objętością wody destylowanej o tej samej temperaturze, a po ochłodzeniu do temperatu-

ry pokojowej dopełnia wodą destylowaną do pożądanej objętości.

**Spofa, sdružení podniků
pro zdravotnickou výrobu**

**Zastupca: mgr Józef Kamiński,
rzecznik patentowy**