

2

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

67907

Patent dodatkowy
do patentu _____

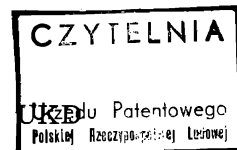
Kl. 12o,6

Zgłoszono: 21.X.1967 (P 123 157)

Pierwszeństwo: _____

MKP C08b 19/08

Opublikowano: 31.X.1973



Współtwórcy wynalazku: Ranulph Michael Alsop, Ian Bremner

Właściciel patentu: Fisons Pharmaceuticals Limited, Loughborough
(Wielka Brytania)

Sposób otrzymywania związku kompleksowego wodorotlenku żelazowego z kwasem heptonowym dekstranu lub dekstryny

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób otrzymywania terapeutycznie użytecznych związków kompleksowych wodorotlenku żelazowego z kwasem heptonowym dekstranu lub dekstryny.

Związek kompleksowy żelaza z dekstranem jest znany od około 13 lat i jego zastosowanie do domięśniowego podawania żelaza stanowi istotny postęp w stosunku do uprzednio stosowanych sposobów podawania żelaza. Związek kompleksowy żelaza z dekstranem ma wiele korzystnych właściwości, takich jak stosunkowo niska toksyczność, stosunkowo niska możliwość występowania reakcji ubocznych oraz dobra absorpcja żelaza. Związek kompleksowy żelaza z dekstranem wykazuje jednak także wady, a mianowicie: trudno jest otrzymać preparat terapeutyczny zawierający więcej niż 10% żelaza; istnieje możliwość wystąpienia pewnych reakcji ubocznych; podawanie domięśniowe w celu poprawienia niskiego poziomu hemoglobiny musi być stosowane przez dłuższy okres czasu; toksyczność śródżylna jest za wysoka w stosunku do wymaganej; na skórze mogą występować plamy szczególnie w przypadku nieprawidłowego podawania; przy krótkim okresie podawania może następować niecałkowita absorpcja żelaza.

Stwierdzono, że wad tych nie wykazują nowe związki kompleksowe wodorotlenku żelazowego, otrzymane sposobem według wynalazku.

Przedmiotem wynalazku jest sposób otrzymywania nowych związków kompleksowych wodorotlen-

2

ku żelazowego z kwasem heptonowym dekstranu lub kwasem heptonowym dekstryny, a zwłaszcza z kwasem heptonowym dekstranu.

Dekstran i dekstryna są polimerycznymi pochodnymi glikozy. W przypadku dekstranu ogniwa glikozowe są związane przede wszystkim wiązaniami alfa-1,6, a w mniejszym stopniu wiązaniami alfa-1,4 lub alfa-1,3. W przypadku dekstryny ogniwa glikozowe są związane przede wszystkim wiązaniami alfa-1,4, a w mniejszym stopniu wiązaniami alfa-1,6. Dekstran otrzymuje się między innymi przez kontrolowaną fermentację sacharozy przy użyciu *Leuconostoc menseteroides*, częściowo zdepolimeryzowany dekstran można otrzymać między innymi przez hydrolizę naturalnego dekstranu a frakcje o różnym ciężarze cząsteczkowym można otrzymać przez frakcjonowanie rozpuszczalnikami. Dekstrynę można otrzymać przez hydrolizę skrobi, przy czym jej frakcje o różnym ciężarze cząsteczkowym można otrzymać podobnie przez frakcjonowanie rozpuszczalnikami.

Kwas heptonowy dekstranu i kwas heptonowy dekstryny są chemicznie różne od dekstranu i dekstryny i otrzymuje się go w reakcji dekstranu lub dekstryny z jonami cyjanowymi, z wytworzeniem odpowiedniej cyjanohydryny, która może być zhydrolizowana do odpowiedniego kwasu heptonowego. W reakcji tej, grupa aldehydowa końcowego ogniwa glikozowego dekstranu lub dekstryny przekształcana jest w grupę hydroksylową jak przedsta-

wiono na schemacie. Wskutek tego kwas heptonowy może występować w postaci stereoizomerów, które można przedstawić wzorami 1 i 2, obejmującymi końcowy fragment cząsteczki zawierający 7 atomów węgla. Określenia kwas heptonowy dekstranu i kwas heptonowy dekstryny, używane w tekście, obejmują oba stereoizomery.

Sposobem według wynalazku reakcji poddaje się zawieszinę wodorotlenku żelazowego z kwasem heptonowym dekstranu i/lub kwasem heptonowym dekstryny przy czym reagenty te stosuje się w przybliżeniu w równych ilościach.

Pożądanym jest aby kwas heptonowy dekstranu i kwas heptonowy dekstryny miały niski ciężar cząsteczkowy, korzystnie 500—50000 a zwłaszcza 1000—10000. Dekstranowy surowiec wyjściowy jest odpowiednio depolimeryzowany i frakcjonowany na frakcję o odpowiednim ciężarze cząsteczkowym, podobnie i dekstrynowy surowiec wyjściowy jest frakcjonowany na frakcję o odpowiednim ciężarze cząsteczkowym. Kwas heptonowy dekstranu i kwas heptonowy dekstryny są korzystnie otrzymywane w reakcji frakcji dekstranu lub dekstryny o odpowiednim ciężarze cząsteczkowym, korzystnie o ciężarze równoważnikowym 500—50000, z jonami cyjankowymi, w roztworze.

Reakcję korzystnie przeprowadza się za pomocą cyjanku metalu alkalicznego. Może być ona także prowadzona przy użyciu cyjanowodoru i amoniaku. Reakcję prowadzi się korzystnie w środowisku wodnym, jednakże można ją przeprowadzić w środowisku wysokopolarnego rozpuszczalnika organicznego, jak pirydyna lub dwumetyloformamid. Reakcję z cyjankiem przeprowadza się korzystnie przy pH w granicach 7—11, a zwłaszcza około pH = 9, oraz w różnych temperaturach, korzystnie w zakresie 20—50°C. Szybkość reakcji wzrasta z temperaturą, lecz w temperaturach znacznie powyżej 50°C ma miejsce hydroliza reagenta cyjankowego.

Gdy powstawanie cyjanohydryny jest zakończone lub w znacznym stopniu zakończone, cyjanohydrynę można zhydrolizować, korzystnie przez ogrzanie roztworu np. do 90—100°C. Hydrolizę ułatwia przepuszczenie przez roztwór gazu np. powietrza lub azotu, w celu usunięcia amoniaku powstałego podczas hydrolizy. Jeżeli potrzeba, to produkt cyjanohydrynowy można oddzielić przed etapem hydrolizy, jednakże nie jest to konieczne. Hydrolizę można ułatwić usuwając nadmiar cyjanku z mieszaniny reakcyjnej przed hydrolizą, np. za pomocą wymiany jonowej.

Produktem hydrolizy jest kwas heptonowy, który, jeśli trzeba, możnaby wydzielić z mieszaniny reakcyjnej np. przez wytrącenie alkoholem. Jednakże wydzielenie kwasu heptonowego nie jest konieczne a produkt hydrolizy może być użyty do wytworzenia związku kompleksowego z wodorotlenkiem żelazowym.

Koloidalną zawieszinę wodorotlenku żelazowego wytwarza się uprzednio lub w miejscu reakcji, lub oboma sposobami. Reakcję można przeprowadzać różnymi sposobami, lecz korzystnie ostatni etap reakcji przeprowadza się przy pH 5—7, zwłaszcza około 6 i korzystnie poddaje się produkt ogrzewaniu np. do temperatury wyższej niż 50°C. Jeśli trze-

ba, przejściowy związek kompleksowy wodorotlenku żelazowego z kwasem heptonowym można wytrącić, np. przez dodanie alkoholu i następnie osad poddać ogrzewaniu do temperatury powyżej 50°C, przy pH 5—7.

Koloidalny wodorotlenek żelazowy otrzymuje się głównie w reakcji podwójnej wymiany pomiędzy solą żelazową i alkalią. Odpowiednimi solami żelazowymi są chlorek żelazowy, azotan żelazowy, nadchloran żelazowy, trójklorooctan żelazowy, octan amonowo-żelazowy, cytrynian żelazowy, cytrynian amonowo-żelazowy oraz tlenowe sole żelazowe. Odpowiednimi alkaliąmi są: wodorotlenek sodu, węglan sodu, wodorotlenek potasu, węglan potasu, wodorotlenek amonowy, węglan amonu itd.

Alternatywnie, wodorotlenek żelazowy można otrzymać poprzez obróbkę soli żelazowej żywicą anionitową, która może być silnie lub słabo zasadowa. Inny sposób otrzymywania wodorotlenku żelazowego z soli żelazowej polega na dializie w układzie z roztworem wodnym zawierającym alkalia lub na elektrodializie (elektrowymiana).

Korzystny sposób wytwarzania związku kompleksowego kwasu heptonowego z wodorotlenkiem żelazowym polega na wstępnym sporządzeniu części koloidalnego wodorotlenku żelazowego poprzez częściową powolną neutralizację soli żelazowej alkalią, przez reakcję z kwasem heptonowym i następnie na zakończeniu powstawania wodorotlenku żelazowego w obecności kwasu heptonowego. Powolną neutralizację prowadzi się przez co najmniej 30 minut. Ta pierwsza część procesu powstawania związku kompleksowego przebiega, korzystnie, bez ogrzewania, np. w temperaturze około 30°C. Częściowo utworzony związek kompleksowy może być następnie ogrzany w roztworze w celu dokończenia reakcji, korzystnie po nastawieniu pH w granicach 5—7.

Jeśli związek kompleksowy z kwasem heptonowym otrzymuje się stosując wodorotlenek żelazowy wytworzony częściowo lub całkowicie w miejscu reakcji, to otrzymany roztwór związku kompleksowego może także zawierać „sól” złożoną z anionu soli żelazowej i kationu alkali, z wyjątkiem, oczywiście, gdy wodorotlenek żelazowy jest otrzymywany przez elektrodializę lub za pomocą wymiany jonowej.

Kompleksowy związek może być uwolniony od tych zanieczyszczeń albo przez poddanie roztworu dializie, albo przez wytrącenie związku kompleksowego dodatkiem odpowiedniego mieszającego się z wodą rozpuszczalnika, takiego jak alkohol metylowy lub etylowy i następnie ponowne rozpuszczenie związku kompleksowego w wodzie destylowanej.

Związek kompleksowy wodorotlenku żelazowego z kwasem heptonowym według niniejszego wynalazku może być wydzielony jako ciało stałe. Do stosowania terapeutycznego pożądanym jest roztwór, terapeutycznie stosowalne roztwory można otrzymać wprost z wodnego produktu reakcji lub przez rozpuszczenie wydzielonego stałego związku kompleksowego.

Związek kompleksowy wodorotlenku żelazowego z kwasem heptonowym otrzymany sposobem według wynalazku tworzy stabilny, ruchliwy roztwór od-

powiedni do podawania pozajelitowego. Wykazuje on niezmiernie niską toksyczność dożylną i można go łatwo otrzymać z wysoką zawartością żelaza, odpowiednią do podawania pozajelitowego. Toksyczność dożylna (LD_{50}) jest zwykle wyższa niż około 4000 mg Fe na kg wagi ciała. Sposobem według wynalazku można otrzymać bez trudności związki kompleksowe wodorotlenek żelazowy — kwas heptonowy, według niniejszego wynalazku, zawierające do 43% wagowych żelaza pierwiastkowego, korzystnie zawierające 38—42% wagowych żelaza pierwiastkowego. Podobnie, możliwe jest otrzymanie iniekcyjnych preparatów związku kompleksowego wodorotlenku żelazowego z kwasem heptonowym sposobem według wynalazku, zawierających do 250 mg żelaza pierwiastkowego na ml roztworu, korzystnie 50—200 mg żelaza pierwiastkowego na ml roztworu.

W wyniku niezmiernie niskiej toksyczności dożylnej produktu i możliwości otrzymania wysokich stężeń żelaza możliwe jest podanie pacjentowi całkowitej wymaganej ilości żelaza w jednym zastrzyku dożylnym. Jest to bardzo istotny postęp i zapobiega to konieczności powtarzania zastrzyków domięśniowych. Tak więc, np. jeden 10 ml zastrzyk zawierający 2 g żelaza (Fe), w postaci związku kompleksowego wodorotlenek żelazowy-kwas heptonowy dekstranu według niniejszego wynalazku, można podać w postaci zastrzyku dożylnego w przeciągu kilku minut. W przeciwie do tego 2 g żelaza podawane w postaci zastrzyków domięśniowych wzorcowego 5% roztworu związku kompleksowego dekstranu z żelazem, wymagają nie mniej niż 20 zastrzyków, z odstępem przynajmniej 24 godzin pomiędzy zastrzykami. Dodatkowo używane, dożylne produkty według wynalazku mogą być także stosowane w postaci zastrzyków domięśniowych. Produkty otrzymane sposobem według wynalazku są odpowiednie do leczenia i zapobiegania anemii powstałej z niedoboru żelaza, u ludzi i u zwierząt. W zastosowaniu weterynaryjnym, produkt podaje się głównie w postaci zastrzyków domięśniowych, i wysokie stężenia żelaza przedstawia istotną korzyść, gdyż objętość zastrzyku jest odpowiednio mniejsza. Przy wymaganej małej objętości możliwe jest stosowanie strzykawek wielokrotnie dozujących, w przypadku dużej ilości zwierząt np. świń.

Preparaty farmaceutyczne (z weterynaryjnym włączeniem) zawierające związki kompleksowe wodorotlenku żelazowego z kwasem heptonowym otrzymane sposobem według niniejszego wynalazku zawierają odpowiednio składniki konwencjonalne, jak nośniki; preparaty te mogą także zawierać inne farmaceutycznie aktywne składniki, jak witamina B_{12} i/lub kwas foliowy.

Preparat farmaceutyczny do wstrzykiwania wymaga na ogół przeciętnej lepkości wewnętrznej w granicach 0,025 do 0,25, korzystnie 0,05 do 0,07 w 25°C. Lepkość preparatu zależy, między innymi, od stężenia związku kompleksowego w roztworze i od ciężaru cząsteczkowego kwasu heptonowego używanego do otrzymywania związku kompleksowego. Na ogół, im niższy ciężar cząsteczkowy wyjściowego kwasu heptonowego, tym mniejsza lepkość produktu. Ciężar cząsteczkowy materiału wyjściowego

i stężenie mogą być regulowane w celu wytworzenia produktu o każdej żądanej lepkości. Można więc otrzymać preparaty zawierające ponad 20% żelaza o lepkości odpowiedniej dla zastrzyków.

Związki kompleksowe wodorotlenku żelazowego z kwasem heptonowym otrzymywane sposobem według wynalazku są stabilne przy przechowywaniu i podczas sterylizacji w autoklawie.

Następujące przykłady podane są w celu zilustrowania sposobu według wynalazku.

Przykład I. Dodaje się 10 g cyjanku potasu do roztworu 200 g dekstranu o niskim ciężarze cząsteczkowym o przeciętnym ciężarze cząsteczkowym około 5000 (w 1500 ml wody). Mieszaninę reakcyjną pozostawia się przez noc w temperaturze 40°C i następnie podwyższa się temperaturę mieszaniny do 90—100°C w celu zhydrolizowania cyjanohydryny i nadmiaru cyjanku potasu; przepuszcza się przez roztwór powietrze w celu ułatwienia usuwania amoniaku. Nastawia się pH roztworu na pH = 7 przy pomocy dodatku kwasu chlorowodorowego i zatęża się roztwór przez odparowanie. Zatężona ciecz jest wodnym roztworem kwasu heptonowego dekstranu, który można, jeśli potrzeba, wytrącać przez dodanie alkoholu etylowego.

Roztwór 35 g węglanu sodu w 150 ml wody dodaje się powoli, w przeciągu 2 godzin, do roztworu 75 g sześciowodnego chlorku żelazowego w 160 ml wody, w temperaturze 30°C. Dodaje się następnie 16 g kwasu heptonowego dekstranu, otrzymanego jak opisano powyżej, w 100 ml wody w przeciągu 15 minut i pH roztworu nastawia się na pH 4, 3 przez ostrożne dodawanie 16% wodnego roztworu węglanu sodu.

Związek kompleksowy wodorotlenku żelazowego z kwasem heptonowym dekstranu wytrąca się przez dodanie etanolu i przemywa się osad dwukrotnie 60% wodnym roztworem etanolu. Osad rozpuszcza się ponownie w 100 ml wody, roztwór ogrzewa się do temperatury 70—80°C i nastawia pH roztworu na 6 przez dodanie 10% wodnego roztworu wodorotlenku sodu. Wygotowuje się ostatnie ślady alkoholu i następnie roztwór umieszcza w autoklawie na 30 minut pod ciśnieniem 0,67 kg/cm². Następnie roztwór zatęża się do 100 ml, sączy i przesącz umieszcza się w autoklawie na 30 minut pod ciśnieniem 0,67 kg/cm².

Roztwór zawiera żelaza pierwiastkowego 153 mg Fe/ml i wykazuje przy LD_{50} , przy podawaniu dożylnym myszy, powyżej 3800 mg Fe na kg wagi ciała.

Po zastrzyknięciu w tylną nogę szczura dawki 40 mg Fe/kg wagi ciała, po siedmiu dniach po zastrzyku utrzymuje się w miejscu zastrzyku przeciętnie 14% żelaza.

Przykład II. Roztwór 7,2 kg bezwodnego węglanu sodu w 24 litrach wody dodaje się powoli, w przeciągu 2 godzin, do 16,8 litrów roztworu chlorku żelazowego (zawierającego 20% wagowych żelaza pierwiastkowego), rozcieńczonego uprzednio do 32 litrów. Dodaje się następnie 3,75 kg kwasu heptonowego dekstranu (przeciętny ciężar cząsteczkowy 5000) w 14 litrach wodnego roztworu, utrzymując

temperaturę 30 do 40°C. Po zakończeniu dodawania, utrzymując temperaturę powyżej 30°C, dodaje się powoli następną porcję węglanu sodu o stężeniu 16% wagowych w celu doprowadzenia pH do wartości 6. Roztwór ogrzewa się do 90°C przez 2 godziny i następnie redukuje jego objętość do około 20 litrów, ogrzewając pod zmniejszonym ciśnieniem, w temperaturze 55°C.

Sól usuwa się przez dializę w układzie z wodą destylowaną i objętość znów redukuje do około 20 litrów (to jest do 15% stężenia związku kompleksowego wodorotlenku żelazowego z kwasem heptonowym dekstranu). Stężenie soli nastawia się na 0,9% wagowych i dodaje fenolu do stężenia 0,5%. Rozdrobnioną substancję usuwa się przez przepuszczenie roztworu przez filtr ze szkła spiekanego nr 3 i po zatopieniu w ampulkach roztwór umieszcza w autoklawie na 1 godzinę pod ciśnieniem 1 kg/cm².

Roztwór zawiera 153,2 mg/Fe/ml i wykazuje LD₅₀ przy podawaniu dożylnym myszy — 4600 mg/Fe/kg wagi ciała. Lepkość roztworu wynosi 16,8 centistokesów w 25°C a pH 6,50.

Po zastrzyknięciu w tylną nogę szczura dawki 40 mg Fe/kg wagi ciała, po siedmiu dniach utrzymuje się w miejscu zastrzyku przeciętnie 15% żelaza.

Przykład III. Roztwór 360 g bezwodnego węglanu sodu w 1,2 litrach wody dodaje się powoli, silnie mieszając, do 840 ml roztworu chlorku żelazowego zawierającego 20% wagowych żelaza pierwiastkowego, rozcieńczonego uprzednio do 1,6 litra. Następnie dodaje się 187,5 gramów kwasu heptonowego dekstranu (przeciętny ciężar cząsteczkowy 5000) w 700 ml wody utrzymując temperaturę powyżej 30°C. Utrzymując dalej temperaturę pomiędzy 30 i 40°C dodaje się następną porcję 16% wodnego roztworu węglanu sodu w celu osiągnięcia pH = 4,3. Dodaje się alkoholu etylowego do stężenia 60% i wytrącony związek kompleksowy odsącza się i przemywa trzykrotnie 60% etanolem. Osad rozpuszcza się ponownie w wodzie i ogrzewa do 75°C w celu usunięcia alkoholu. Za pomocą 2,5n wodorotlenku sodu nastawia się pH roztworu na 6,0 i ogrzewa do 90°C przez 2 godziny. Redukuje się objętość roztworu do około 1 litra (15% żelaza) i sączy, napełnia się nim ampulki i sterylizuje przez umieszczenie w autoklawie pod ciśnieniem 1 kg/cm² przez 1 godzinę.

Roztwór związku kompleksowego wodorotlenku żelazowego z kwasem heptonowym dekstranu wykazuje zawartość żelaza 158,3 mg Fe/ml i wykazuje LD₅₀ przy podawaniu dożylnym myszy powyżej 4000 mg Fe/kg wagi ciała.

Po zastrzyknięciu w tylną nogę szczura dawki 40 mg Fe/kg wagi ciała, po siedmiu dniach utrzymuje się w miejscu zastrzyku przeciętnie 14% żelaza.

Przykład IV. Postępowanie zgodnie z przykładem III uzupełnia się modyfikacją, według której stosunek wagowy żelaza do węglowodanu w surowcu wyjściowym ustala się na 1 : 0,75. Końcowy roztwór zatęża się do objętości zawierającej w przybliżeniu 20% wagowych żelaza pierwiastkowego, przed ostatecznym ampulkowaniem i sterylizacją.

Roztwór związku kompleksowego wodorotlenku żelazowego z kwasem heptonowym dekstranu z autoklawu wykazuje zawartość żelaza 186,0 mg Fe/ml i wykazuje LD₅₀, przy dożylnym podawaniu myszy, powyżej 4700 mg Fe/kg wagi ciała. Lepkość roztworu wynosi 29,7 centistokesów w 25°C, pH wynosi 5,6.

Po zastrzyknięciu w tylną nogę szczura dawki 40 mg Fe/kg wagi ciała, po siedmiu dniach utrzymuje się w miejscu zastrzyku przeciętnie 17,0% żelaza.

Przykład V. 840 ml roztworu chlorku żelazowego (zawierającego 20% wagowych żelaza pierwiastkowego) rozcieńcza się do 1,6 litra i dodaje do 900 ml 20% wagowo wodnego roztworu kwasu heptonowego dekstranu (przeciętny ciężar cząsteczkowy 5000). Połączone roztwory przepuszcza się wielokrotnie przez kolumnę z żywicą anionitową (De-Acidite FF) dopóki pH eluatu nie osiągnie 6,0. Po każdym przejściu regeneruje się kolumnę, najpierw przez przemycie 1n kwasem chlorowodorowym w celu usunięcia pozostałych śladów żelaza, następnie 1n wodorotlenkiem sodu i potem wodą destylowaną.

Eluat ogrzewa się do 90°C przez 2 godziny i następnie dializuje w układzie z wodą destylowaną w celu usunięcia pozostałego chlorku, następnie przez odparowanie w wyparce obrotowej pod zmniejszonym ciśnieniem redukuje się objętość do 1,0 litra. Po przesączeniu przez lejek z sączkiem ze szkła spiekanego nr 3, roztworem związku kompleksowego wodorotlenku żelazowego z kwasem heptonowym dekstranu napełnia się ampulkę i umieszcza w autoklawie pod ciśnieniem 0,67 kg/cm² na 30 minut.

Przykład VI. 84 ml roztworu chlorku żelazowego (zawierającego 20% wagowych żelaza pierwiastkowego) rozcieńcza się wodą do 160 ml i dodaje się 19,0 g kwasu heptonowego dekstranu (przeciętny ciężar cząsteczkowy 5000) w 70 ml wodnego roztworu. Połączone roztwory dializuje się w układzie z 10 litrami wody destylowanej, zawierającej 100 ml roztworu amoniaku (0,880) przez okres 24 godzin. Roztwór amoniaku z dializy zastępuje się dalszymi 10 l destylowanej wody, z 50 ml amoniaku (0,880) i kontynuuje dializę przez dalsze 24 godziny, po którym to czasie roztwór żelaza w dializerze zostaje zneutralizowany do pH 8,8. Roztwór amoniaku z dializy zastępuje się wodą destylowaną i prowadzi dializę przez dalsze 24 godziny, zmniejszając pH do 6,5.

Roztwór związku kompleksowego wodorotlenku żelazowego z kwasem heptonowym dekstranu ogrzewa się w autoklawie pod ciśnieniem 1 kg/cm² przez 2 godziny, redukuje do 100 ml objętości, sączy, ampulkuje i sterylizuje przez 1 godzinę pod ciśnieniem 1 kg/cm².

Roztwór z autoklawu zawiera 117 mg Fe/ml, lepkość roztworu wynosi 6,6 centistokesów w 25°C, a pH wynosi 6,2. Po zastrzyknięciu w tylną nogę szczura dawki 40 mg Fe/kg wagi ciała, po siedmiu dniach utrzymuje się w miejscu zastrzyku przeciętnie 12,5% żelaza.

Przykład VII. Dodaje się 10 g cyjanku potasu do roztworu 200 g dekstryny o niskim ciężarze cząsteczkowym (posiadającej przeciętny ciężar cząsteczkowy około 5000) w 1,5 litra wody. Mieszaninę reakcyjną pozostawia się przez noc w temperaturze 40°C i następnie podwyższa temperaturę do 90—100°C, roztwór napowietrza się w celu zhydrolizowania cyjanohydryny i nadmiaru cyjanku potasu. Nastawia się pH roztworu na 7,0 przez dodanie kwasu chlorowodorowego i zatęża się roztwór przez odparowanie. Ciekły koncentrat jest wodnym roztworem kwasu heptonowego dekstryny, który można jeśli potrzeba wytrącić przez dodanie etanolu.

Roztwór 24 g węglanu sodu w 100 ml wody dodaje się powoli w czasie 20 minut, mieszając, do roztworu 46,4 g sześciowodnego chlorku żelazowego w 160 ml wody. Następnie dodaje się roztwór 24 g kwasu heptonowego dekstryny, otrzymanego jak opisano powyżej, w 100 ml wody w przeciągu 15 minut i doprowadza się mieszaninę do pH 4,3 przez dodanie 16% roztworu wodnego węglanu sodu. Mieszaninę reakcyjną utrzymuje się w temperaturze 30°C przez cały czas trwania reakcji.

Otrzymany związek kompleksowy wodorotlenku żelazowego z kwasem heptonowym dekstryny wytrąca się następnie przez dodanie etanolu i osad przemywa się trzykrotnie 60% wodnym roztworem etanolu. Osad rozpuszcza się ponownie w 100 ml wody.

Otrzymany roztwór ogrzewa się następnie do temperatury w granicach 70—80°C i nastawia pH roztworu na 6,0 przez dodanie 10% wodnego roztworu wodorotlenku sodu. Roztwór utrzymuje się następnie w temperaturze 90°C w ciągu 2,25 godziny, utrzymując w tym czasie pH roztworu 6.

Roztwór sący się, objętość roztworu ustawia się na 95 ml i w końcu roztwór umieszcza się w autoklawie pod ciśnieniem 10 p.s.i.g. przez 30 minut, otrzymując końcowy roztwór zawierający około 100 mg Fe/ml.

Przykład VIII. Roztwór 2,88 kg bezwodnego węglanu sodu w 9 l wody dodaje się powoli w przeciągu 2 godzin do 6,72 litrów roztworu chlorku żelazowego (zawierającego 20% wagowych żelaza pierwiastkowego), rozcieńczonego poprzednio do 24 litrów.

Dodaje się następnie 1,39 kg kwasu heptonowego dekstranu (przeciętny ciężar cząsteczkowy 5000) w siedmiu litrach wodnego roztworu, utrzymując temperaturę 30—40°C. Po zakończeniu dodawania, utrzymując temperaturę powyżej 30°C, dodaje się powoli 16% wagowych węglanu sodu w celu osiągnięcia pH 5.

Sól usuwa się przez elektrodializę i nastawia pH 6 przez dodanie 10% wodorotlenku sodu. Otrzymany roztwór ogrzewa się w autoklawie przez godzinę pod ciśnieniem 15 lbs./sq.in. i następnie redukuje objętość do około 4,5 litra w wyparce obrotowej. Rozdrobnioną substancję usuwa się przez przepuszczenie roztworu przez sączek nr 3 ze szkła spiekane i po zatopieniu w ampułce roztwór umieszcza się w autoklawie na 30 minut pod ciśnieniem 0,67 kg/cm².

Roztwór związku kompleksowego wodorotlenku żelazowego z kwasem heptonowym dekstranu wykazuje zawartość żelaza 223 mg/ml.

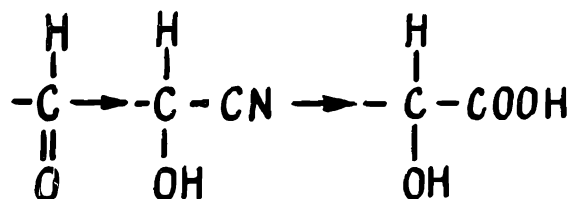
Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób otrzymywania nowego związku kompleksowego wodorotlenku żelazowego z kwasem heptonowym dekstranu lub dekstryny, **znamienny tym**, że kwas heptonowy dekstranu lub kwas heptonowy dekstryny otrzymany przez reakcję dekstranu lub dekstryny z cyjankiem metalu alkalicznego w temperaturze 20—50°C przy pH = 7—11 w celu wytworzenia cyjanohydryny, którą następnie hydrolizuje się w cieczy reakcyjnej do kwasu heptonowego, poddaje się reakcji z wodorotlenkiem żelazowym w temperaturze powyżej 50°C przy pH = 5—7 przy czym reagenty wprowadza się w przybliżeniu w równych ilościach.

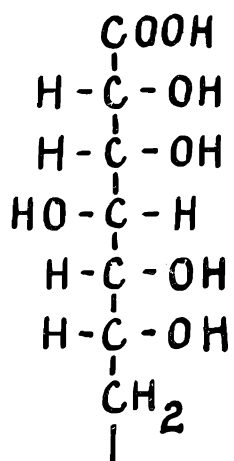
2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że stosuje się wodorotlenek żelazowy wytworzony przed reakcją i/lub in situ.

3. Sposób według zastrz. 1—2, **znamienny tym**, że stosuje się dekstran lub dekstrynę o przeciętnym ciężarze cząsteczkowym 500—5000.

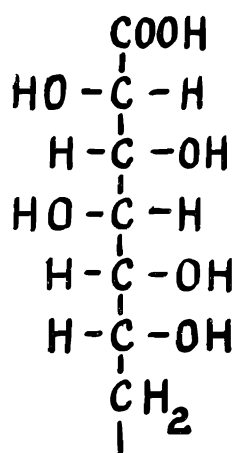
4. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że hydrolizę cyjanohydryny przyspiesza się przez przepuszczenie przez roztwór gazu takiego jak powietrze.



Schemat



Wzór 1



Wzór 2