

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

55273

Patent dodatkowy
do patentu _____

Kl. 12 o, 6

Zgłoszono: 11.IX.1965 (P-110 826)

Pierwszeństwo: _____

MKP C 07 c

Opublikowano: 25.IV.1968

UKD

C 08 b, 19/08

Współtwórcy wynalazku: mgr inż. Jan Zbigniew Mioduszewski, mgr inż. Mieczysława Mioduszewska

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

Sposób wytwarzania kompleksowych połączeń karboksymetylodekstranu z miedzią

1

Znane są połączenia kompleksowe karboksymetylodekstranu jedynie z żelazem. Są one stosowane w lecznictwie w formie iniekcji. Znane są również sole karboksymetylodekstranu takie jak sodowe, wapniowe i magnezowe, stosowane jako nośniki w zasypkach, pudrach i środkach do opylania roślin.

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych połączeń kompleksowych karboksymetylodekstranu z miedzią. Sposób ten umożliwia dowolne i reproduktywne wytwarzanie połączeń w dwu odmianach, z których jedna jest całkowicie rozpuszczalna w wodzie, a druga stanowi żel pęczniejący w wodzie o ograniczonej rozpuszczalności.

Rozpuszczalną w wodzie odmianę połączeń kompleksowych karboksymetylodekstranu z miedzią można otrzymywać w stanie wysokiej czystości. Jej wodne roztwory są stabilne w obecności elektrolitów, mogą mieć pH doprowadzone do wartości fizjologicznych 6,0—7,5 oraz wytrzymują sterylizację termiczną w ampułkach i następne przechowywanie.

Wiadomo, że niedobór miedzi jest jedną z przyczyn występowania u zwierząt hodowlanych anemii i podobnych schorzeń oraz, że podawanie związków miedzi prowadzi w takich przypadkach do cofnięcia się objawów chorobowych. Jednakże podawanie niskocząsteczkowych, jonowych

2

związków miedzi jest utrudnione przez ich zbyt szybkie wchłanianie i wysoką toksyczność.

Rozpuszczalne połączenia kompleksowe otrzymywane sposobem według wynalazku, w których miedź związana jest wysokocząsteczkowym i nietoksycznym nośnikiem, jakim jest karboksymetylodekstran, mogą być wykorzystane w lecznictwie weterynaryjnym nie tylko do stosowania doustnie lecz także w postaci iniekcji.

Połączenia trudnorozpuszczalne mogą być wykorzystywane jako dodatek do pasz lub jako czynnik wprowadzający miedź do gleby.

Stwierdzono, że karboksymetylodekstran tworzy także sole miedziowe na drodze zobojętniania grup karboksylowych, karboksymetylodekstranu działaniem np. wodorotlenku lub tlenku miedzi w obecności wody, albo na drodze działania karboksymetylodekstranu na sole miedziowe słabych kwasów np. na węglany lub w reakcji wymiany przez działanie solą sodową karboksymetylodekstranu na rozpuszczalną sól miedziową.

Stwierdzono dalej, że karboksymetylodekstran tworzy także połączenia z miedzią o charakterze kompleksowym. Połączenia takie tworzą się przez działanie wodorotlenkami metali alkalicznych, a zwłaszcza wodorotlenku sodowego na sole miedziowe karboksymetylodekstranu lub na mieszaninę rozpuszczalnej soli miedziowej i karboksymetylodekstranu lub jego soli sodowej w roztworze wodnym lub wodnej zawiesinie.

Według wynalazku połączenia kompleksowe karboksymetylodekstranu z miedzią wytwarza się w sposób następujący. Do wodnego roztworu soli miedziowej karboksymetylodekstranu lub do mieszaniny roztworów karboksymetylodekstranu i rozpuszczalnej soli miedziowej takiej jak chlorek, siarczan lub octan dodaje się stopniowo podczas mieszania wodny roztwór wodorotlenku metalu alkalicznego, takiego jak wodorotlenek sodowy lub potasowy. W miarę stopniowego zwiększenia się wartości pH występuje zmętnienie, następnie wytrącanie się osadu połączenia karboksymetylodekstranu z miedzią. Przy zbyt szybkim dodawaniu ługu, niedostatecznym mieszaniu lub zbyt wysokim stężeniu roztworu wodorotlenku metalu alkalicznego, np. powyżej 10% może nastąpić także wytrącanie się wodorotlenku miedzi. Zależnie od ciężaru cząsteczkowego i stopnia podstawienia użytego karboksymetylodekstranu oraz od stosunków ilościowych miedzi do karboksymetylodekstranu faza wydzielania się osadu może być mniej lub bardziej wyraźna. Przy dalszym dodawaniu ługu występuje stopniowe rozpuszczanie się osadu lub zmętnienia, zwłaszcza pod wpływem ogrzewania. Przy wartości pH powyżej 5,6, a zwłaszcza w zakresie 6,8–9,5 otrzymuje się klarowny, intensywnie zabarwiony roztwór. Krótkotrwałe podgrzewanie do wrzenia wpływa korzystnie na stabilizację utworzonego rozpuszczalnego połączenia kompleksowego.

Do otrzymywania połączeń kompleksowych karboksymetylodekstranu z miedzią stosować można karboksymetylodekstran lub jego sól rozpuszczalną, np. sodową, o ciężarze cząsteczkowym od 10.000 do 200.000 i o stopniu podstawienia grupami karboksymetyłowymi $\beta = 0,1$ – $2,0$, a zwłaszcza $\beta = 0,25$ – $0,7$. Stopień podstawienia oznaczony literą β oznacza ilość grup karboksymetylowych przypadających na podstawową cząsteczkę anhydroglikozy w łańcuchu dekstranowym.

Połączenia kompleksowe karboksymetylodekstranu z miedzią otrzymane sposobem według wynalazku są trudno rozpuszczalne w alkoholach takich jak etanol, metanol i propanol oraz w acetonie i dają się za pomocą tych mieszących się z wodą rozpuszczalników wytrącać z roztworów wodnych. Parokrotne wytrącenia substancji z roztworu wodnego i ponowne rozpuszczanie w wodzie pozwala na usunięcie zanieczyszczeń rozpuszczalnych w roztworach wodno-alkoholowych lub wodno-acetonowych. Połączenia te można także oczyszczać za pomocą dializy, czemu sprzyja ich wysokocząsteczkowy charakter, jak również przez traktowanie w roztworach wodnych wymieniaczami jonowymi takimi jak zasadowe aniony i słabo kwasowe kationity. Wymienione sposoby oczyszczania można dowolnie kombinować ze sobą.

O ile pożądanym jest jako produkt końcowy, np. dla przygotowania płynów iniekcyjnych, oczyszczony roztwór wodny, to użyte przy oczyszczaniu rozpuszczalniki usuwa się przez odparowanie, najkorzystniej pod próżnią, a roztwór zagęszcza się do pożądanego koncentracji. Dla wydzielania połączenia kompleksowego karboksymetylodekstranu z miedzią w postaci stałej, roztwór wodny połą-

czenia kompleksowego o stężeniu 5–25% wprowadza się do mieszanego intensywnie rozpuszczalnika, którym mogą być wymienione poprzednio alkohole lub aceton w ilości 3–6-krotnej w stosunku do objętości roztworu wodnego kompleksu. Wytrąca się wówczas osad o znacznym stopniu odwodnienia, który odfiltruje się lub oddziela przez dekantację lub wirowanie oraz suszy, najkorzystniej pod zmniejszonym ciśnieniem. Alternatywnym sposobem wydzielania kompleksu z roztworu wodnego jest suszenie sposobem rozpyłowym przy użyciu znanych suszarni rozpyłowych, lub odparowanie wody pod zmniejszonym ciśnieniem.

W celu otrzymania połączenia karboksymetylodekstranu z miedzią o ograniczonej rozpuszczalności, mającego zdolność pęcznienia w wodzie i powolnego oddawania jonów miedzi w środowisku słabo alkalicznym lub kwaśnym, prowadzi się postępowanie opisane powyżej dla otrzymywania rozpuszczalnych związków kompleksowych doprowadzając je tylko do stadium, w którym w czasie dodawania ługu wytrąca się połączenie pośrednie, co następuje przy wartościach pH 5,0–5,5. Wytrącony osad o charakterze ciągliwej masy oddziela się przez dekantację, przemywa kilkakrotnie przez wygniatanie z wodą, ewentualnie odwadnia się przez zalanie na kilka godzin jednym z wymienionych poprzednio mieszących się z wodą rozpuszczalników organicznych, następnie zaś suszy się na powietrzu lub pod zmniejszonym ciśnieniem. Do otrzymania tych połączeń nadaje się karboksymetylodekstran o właściwościach opisanych poprzednio, najkorzystniej jednak karboksymetylodekstran o ciężarze cząsteczkowym powyżej 50.000.

Przykład I. 10 g rozpuszczalnego w wodzie karboksymetylodekstranu o ciężarze cząsteczkowym około 40.000 i stopniu eteryfikacji $\beta = 0,350$ rozpuszczono w 70 ml wody destylowanej, dodano roztwór 1,2 g NaOH w 15 ml wody destylowanej i zmieszano. Następnie przy mechanicznym mieszaniu dodano roztwór 2,91 g $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ w 15 ml wody destylowanej. Nie przerywając mieszania wkraplano następnie roztwór 1,37 g NaOH w 15 ml wody destylowanej. Wytrącił się białoniebieski osad. Zawiesinę osadu podgrzano do wrzenia i utrzymywano w stanie wrzenia przez 7 minut. Nastąpiło prawie kompletne rozpuszczenie się osadu, a roztwór stał się klarowny i przybrał brunatną barwę. Po ostudzeniu wartość pH wynosiła 8,4. Roztwór przesączono przez wkład azbestowo-celulozowy, rozcieńczono równą ilością wody destylowanej i przepuszczono kolejno przez anionit (Amberlit IRA-410) w ilości 25 ml wilgotnego anionitu, oraz kationit (Amberlit IRC-50) w ilości 30 ml. Po demineralizacji roztwór o wartości pH = 6,7 zagęszczono pod próżnią do objętości około 75 ml, następnie zaś wytrącono kompleks miedziowy przez wkroplenie roztworu do 500 ml 96% etanolu podczas mieszania. Osad odsączono pod zmniejszonym ciśnieniem, przemyto na sączku 100 ml etanolu i wysuszono przy zmniejszonym ciśnieniu nad chlorkiem wapnia. Otrzymany suchy, łatwo rozpuszczalny w wodzie kom-

pleks zawierał 9,4% miedzi. Przez rozpuszczenie w wodzie destylowanej przygotowano roztwór o zawartości 10 mg Cu w jednym mililitrze, uzupełniono chlorkiem sodowym do izotoniczności, przefiltrowano, rozlano do ampulek i po zatkaniu poddano sterylizacji w autoklawie w temperaturze 115°C w ciągu 25 minut.

Przykład II. 10 g rozpuszczalnego karboksymetylodekstranu o ciężarze cząsteczkowym około 40.000 i stopniu eteryfikacji $\beta = 0,310$ rozpuszczono w 50 ml wody destylowanej. Dodano następnie 4 ml roztworu wodnego zawierającego 0,725 g $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$.

Po zmieszaniu, nie przerywając mechanicznego mieszania dodawano kroplami 10% roztwór wodny NaOH, kontrolując wartość pH. Po osiągnięciu wartości pH = 5,0 roztwór podgrzano do temperatury 50°C i dodawano ług dalej. Wytrącający się niebieski, ciągliwy osad rozpuścił się całkowicie przy wartości pH = 7,65. Następnie podgrzano roztwór do wrzenia i utrzymywano w stanie lekkiego wrzenia w ciągu 8 minut. W tym czasie barwa zmieniła się z niebieskiej w zielonkawą. Roztwór po ostudzeniu przesączono przez wkład klarujący azbestowo-celulozowy i dopełniono wodą do 50 ml. Do roztworu dodano 5 g żelu dekstranowego typu „Sephadex G-25” gruboziarnistego, dla zaadsorbowania elektrolitów. Po 24 godzinach stania przy okresowym wstrząsaniu co 6 godzin, żel odwirowano, roztwór rozcieńczono do zawartości miedzi 7,5 mg w 1 ml, uzupełniano chlorkiem sodowym do izotoniczności, przesączono, rozlano do ampulek i poddano sterylizacji w temperaturze 120°C w ciągu 20 minut. Wartość pH roztworu w ampulkach wynosiła 6,5.

Przykład III. Do 150 ml 11% roztworu karboksymetylodekstranu o ciężarze cząsteczkowym 52.000 i stopniu eteryfikacji $\beta = 0,510$ dodawano 10% ług sodowy do uzyskania wartości pH = 8,6. Następnie przy mieszaniu dodawano 20% roztwór siarczanu miedziowego, kontrolując wartość pH. W trakcie wkraplania roztworu siarczanu miedziowego wytrącała się ciągliwa masa osadu o zabarwieniu turkusowym. Po wkropleniu 25,2 ml,

co odpowiada 5,4 g CuSO_4 , wartość pH roztworu nad osadem wynosiła 5,4. Roztwór zdekantowano, osad przemyto 4×100 ml wody destylowanej przez wygniatanie i dekantację, po czym pozostawiono przez 24 godziny w stanie wilgotnym. W tym okresie „dojrzwania” masa stała się zupełnie homogenna i szklista. Odwodniono ją następnie przez zalanie 96% etanolem i pozostawienie pod etanolem w ciągu 6 godzin.

Po zdekantowaniu etanolu wysuszono i sproszkowano. Uzyskano 12 g substancji pęczniejącej na zimno w wodzie, trudnorozpuszczalnej. W słabo kwaśnych i słabo alkalicznych środowiskach produkt powoli oddawał jony miedzi.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania kompleksowych połączeń karboksymetylodekstranu z miedzią, **znamienny tym**, że na mieszaninę karboksymetylodekstranu lub jego rozpuszczalnej soli i rozpuszczalnej w wodzie soli miedziowej lub na sól miedziową karboksymetylodekstranu w roztworze lub zawiesinie wodnej działa się roztworem wodorotlenku metalu alkalicznego zwłaszcza wodorotlenku sodowego, doprowadzając wartość pH do 5,6—12,0, korzystnie do 6,8—9,5 lub w przypadku wytwarzania kompleksu o ograniczonej rozpuszczalności w wodzie do wartości pH 5,0—5,5, otrzymany produkt reakcji ewentualnie wyosobnia się przez wytrącanie za pomocą mieszących się z wodą rozpuszczalników organicznych, takich jak metanol, etanol i aceton i ewentualnie oczyszcza przez rozpuszczenie w wodzie i ponowne wytrącanie lub dializę wodnego roztworu albo traktowanie jonitami i wydzielenie oczyszczonego kompleksu ewentualnie poddanie wysuszeniu roztworu wodnego produktu końcowego metodą rozpyłową.
2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że jako produkt wyjściowy stosuje się karboksymetylodekstran lub jego sól rozpuszczalną o ciężarze cząsteczkowym 10.000—200.000 i o stopniu podstawienia grupami karboksymetylowymi od 0,1 do 2,0, zwłaszcza od 0,25 do 0,70.