

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWAURZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

58638

Patent dodatkowy _____
do patentu _____

Zgłoszono: 13.VII.1967 (P 121 667)

Pierwszeństwo: _____

Opublikowano: 29.XI.1969

Kl. 12 o, 6

MKP 007c

C 08 b 19/08

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 żelaza
trójwartościowego z uwodornionym dekstranem

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania kompleksowych połączeń żelaza trójwartościowego z uwodornionym dekstranem, niejonowych, rozpuszczalnych w wodzie, nadających się do stosowania w lecznictwie i/lub weterynarii jako leki, zwłaszcza do zwalczania schodzeń wynikających z niedoboru żelaza w organizmie lub z zaburzeń w przyswajaniu żelaza.

Połączenia tego typu są znane, a ich wyższość nad dawniej wprowadzonymi do lecznictwa kompleksami żelaza z dekstranem niewodornionym polega na znacznie niższej toksyczności oraz na braku zanieczyszczeń jonami żelaza.

Połączenia te są także bardziej trwale w czasie sterylizacji termicznej i podczas przechowywania.

Znanych jest kilka sposobów otrzymywania kompleksów żelaza z dekstranem uwodornionym. I tak na przykład według opisu patentowego St. Zjedn. Amer. Nr 3022221 wodorotlenek żelazowy wytrąca się in situ w roztworze dekstranu uwodornionego i soli żelazowej, a następnie ogrzewa się mieszaninę w środowisku alkalicznym aż do utworzenia rozpuszczalnego kompleksu.

Podobnie w hiszpańskich opisie patentowych Nr 248876 przytoczony jest sposób otrzymywania kompleksu przez wprowadzenie roztworu soli żelazowej do mieszaniny roztworów dekstranu uwodornionego i ługu sodowego i następne ogrzewanie otrzymanej zawiesiny wodorotlenku żelaza w de-
kstranie. Ten sam opis podaje także możliwość

2

otrzymania połączeń kompleksowych przez zmieszanie zawiesiny wodorotlenku żelaza z roztworem dekstranu uwodornionego i ogrzewanie w alkalicznym środowisku. Wspólną ujemną cechą tych rozwiązań jest otrzymywanie kompleksów w środowisku zawierającym znaczne ilości soli nieorganicznych pochodzących z reakcji podwójnej wymiany przy wytrącaniu wodorotlenku żelazowego. Sole takie utrudniają przebieg reakcji i powodują konieczność prowadzenia intensywnego oczyszczania produktu końcowego.

Inne znane metody omijają tę trudność stosując operacje dializy lub elektrodializy w różnych stadiach procesu syntezy kompleksów. Tak na przykład opis patentowy St. Zjedn. Amer. Nr 3.234.209 podaje metodę, wymagającą otrzymywania koloidalnego wodorotlenku żelaza, oczyszczonego na drodze dializy, a szwajcarski opis patentowy nr 398.882 podaje sposób wymagający prowadzenia procesu w aparaturze do elektrodializy, gdzie w przestrzeni katodowej stwarza się warunki powstawania wodorotlenku żelazowego in situ w obecności dekstranu uwodornionego, usuwając przez elektrodializę anion, pochodzący z wyjściowej soli żelazowej.

Wszystkie omówione wyżej znane metody wymagają też stosowania dekstranu całkowicie uwodornionego, nie redukującego odczynnika Somogyi.

Stwierdzono, że można uzyskać połączenia kompleksowe żelaza z dekstranem uwodornionym, po-

siadające co najmniej równie korzystne właściwości na drodze znacznie prostszej i bardziej ekonomicznie.

W sposobie według wynalazku w odróżnieniu od metod znanych stosuje się dekstran uwodorniony nie całkowicie, lecz o określonej redukcyjności w stosunku do odczynnika Somogyi. Otrzymanie takiego dekstranu wymaga użycia mniejszych ilości czynnika redukującego, jest więc bardziej ekonomiczne, a jednocześnie dekstran taki znacznie łatwiej tworzy trwałe kompleksy z żelazem niż dekstran uwodorniony całkowicie. Dalej w odróżnieniu od metod znanych w sposobie wynalazku sole nieorganiczne usuwa się z wodorotlenku żelazowego przed reakcją, na drodze przemycania przez dekantację, a sam wodorotlenek stosuje się nie w formie zawiesiny, lecz jako odsączony, wilgotny produkt stały. Nie stosuje się także roztworów dekstranu uwodornionego, lecz dekstran uwodorniony w formie suchej.

W rezultacie w mieszaninie reakcyjnej uzyskuje się tak wysokie stężenie reagentów jakie nie jest możliwe w dotychczas znanych metodach. Warunek ten sprzyja tworzeniu się trwałych kompleksowych połączeń, a jednocześnie uzyskuje się od razu produkt końcowy w bardzo stężonym roztworze, zawierający jako zanieczyszczenie jedynie niewielką ilość wodorotlenku sodowego, który łatwo jest usunąć za pomocą kationitowego wymiennicza jonowego, bez stosowania kosztownych operacji dializy lub kilkakrotnej reprecypitacji rozpuszczalnikami organicznymi.

Kompleksowe połączenia żelaza trójwartościowego z uwodornionym dekstranem otrzymuje się według wynalazku w następujący sposób. Strącony, przemity i odsączony wodorotlenek żelazowy w stanie wilgotnym miesza się dokładnie z suchym uwodornionym dekstranem, którego redukcyjność oznaczana metodą Somogyi zawarta jest w granicach 0,02 do 3,0%, lub wyrażana jako ilość gramów równoważnika glukozy na 100 gramów dekstranu wynosi 0,02 do 3,0 a lepkość istotna oznaczana w temperaturze 25°C zawarta jest w granicach 0,01 do 0,2, korzystnie zaś w granicach 0,05 do 0,07.

Homogenną mieszaninę alkaliczkuje się roztworem wodorotlenku sodowego do wartości pH 10–11, po czym alkaliczną mieszaninę ogrzewa się przy mieszanii i utrzymuje mieszając w temperaturze 80–100°C przez czas potrzebny do uzyskania zupełnej rozpuszczalności w wodzie, a następnie stężony roztwór poreakcyjny po ostygnięciu sący się i przesącz poddaje dejonizacji dla usunięcia nadmiaru wprowadzonego wodorotlenku metalu alkalicznego.

Stosowany w sposobie według wynalazku wodorotlenek żelazowy otrzymuje się przez stopniowe dodawanie roztworu węglanu sodowego do roztworu trójwartościowej soli rozpuszczalnej żelaza, korzystnie chlorku żelazowego. Osad przemycany wodą destylowaną przez dekantację dla usunięcia rozpuszczalnych soli, następnie zaś odsącza się lub odwirowuje. Wilgotny, odsączony wodorotlenek żelazowy miesza się z suchym uwodornionym dekstranem w takim stosunku, aby

zawartość elementarnego żelaza w produkcie wynosiła 5–30%, zależnie od przeznaczenia preparatu.

W celu dejonizacji produktu końcowego korzystnie stosuje się słabo kwasowe kationity. Dejonizację prowadzi się w sposób znany przepuszczając roztwór poreakcyjny przez złożę jonitu w formie wodorowej, umieszczone w kolumnie, osadzone na filtrze, lub też dodaje się jonit bezpośrednio do roztworu i usuwa go po pewnym czasie działania przez odsączenie lub odwirowanie. Roztwór traktuje się jonitem, kontrolując wartość pH, lub przewodnictwa elektrolitycznego. Korzystnie jest prowadzić dejonizację do uzyskania wartości pH roztworu 5,5–6,6, lub do uzyskania wartości przewodnictwa elektrolitycznego $3 \times 10^{-3} - 1 \times 10^{-4}$ ($\text{ohm}^{-1} \text{cm}^{-1}$) przy temperaturze 20°C.

Po dejonizacji roztwór filtruje się, a następnie doprowadza do formy iniekcyjnej lub też wydzieła się z roztworu produkt w formie stałej.

W przypadku przygotowania bezpośrednio formy iniekcyjnej, nastawia się na podstawie analizy właściwe stężenie żelaza w roztworze przez rozcieńczenie lub zagęszczenie, dodaje się chlorku sodowego w ilości potrzebnej dla uzyskania izotoniczności, klaruje ostatecznie przez filtrację, rozlewa do ampulek, fiolek lub innego typu pojemników i po zamknięciu lub zatopieniu pojemników poddaje się sterylizacji w temperaturze 115°C w czasie 30 minut. Zamiast sterylizacji termicznej w autoklawie, można także stosować filtrację wyjawiającą.

W przypadku gdy pożądanym jest produkt w postaci stałej, roztwór może być wysuszony metodą rozpyłową, przez odparowanie znanymi sposobami przy zmniejszonym ciśnieniu, albo też produkt może być wytrącony z roztworu dodatkiem mieszającego się z wodą rozpuszczalnika organicznego jak aceton lub niższe alkohole, a następnie odsączony i wysuszony pod zmniejszonym ciśnieniem. Uzyskany produkt w formie stałej posiada dobrą rozpuszczalność w wodzie, odtwarzając po rozpuszczeniu pierwotne cechy roztworu.

Podany niżej przykład służy dla lepszego wyjaśnienia istoty wynalazku, nie ograniczając jego zakresu.

Przykład I. Do kolby szklanej o pojemności 4 litrów, zaopatrzonej w mieszadło, wprowadzono 700 ml roztworu wodnego chlorku żelazowego o stężeniu 15 mg elementarnego żelaza w 1 ml i ochłodzono do temperatury 12°C. Osobno przygotowano roztwór wodny węglanu sodowego przez rozpuszczenie 33 g bezwodnego węglanu sodowego w 1500 ml wody destylowanej, przesączenie i ochłodzenie do temperatury 12°C. Do mieszanego intensywnie roztworu chlorku żelazowego wkraplało roztwór węglanu sodowego w czasie około 60 minut, aż do uzyskania wartości pH mieszaniny = 5,9.

Zawiesinę osadu wodorotlenku żelazowego przeniesiono do 6-litrowej kolby szklanej, rozcieńczono wodą destylowaną do około 6 litrów i odstawiono do sedymentacji wodorotlenku. Ciecz zde-

kantowano, osad rozcieńczono ponownie, zamieszano i pozostawiono do sedimentacji. Dekantowanie, przemywanie i sedimentację powtarzano aż do uzyskania zaniku reakcji na jony Cl^- w cieczy dekantowanej. Odmyty osad wodorotlenku żelazowego odsączono na nuczycy przy zmniejszonym ciśnieniu, a następnie w stanie wilgotnym wymieszano z 30 g suchego dekstranu uwodornionego o lepkości istotnej 0,058 oraz o redukcyjności 0,029 gramów równoważnika glukozy na 100 g dekstranu.

Do homogennej masy dodano 15 ml 10-procentowego wodnego roztworu wodorotlenku sodowego i ogrzewano przy stałym mieszaniu w temperaturze 96–100°C.

Po godzinie ogrzewania dodano dalsze 7,5 ml 10-procentowego roztworu wodorotlenku sodowego oraz uzupełniono straty wody na odparowanie do poprzedniej objętości. Po 145 minutach od rozpoczęcia ogrzewania, pobierane próbki wykazały przy rozcieńczeniu wodą zupełną klarowność. Roztwór po dalszych 10 minutach ogrzewania pozostawiono do ostygnięcia, a następnie przesączono przez sączek szklany o gęstości G-3. Przesączony roztwór przepuszczono czterokrotnie przez osadzony w kolumnie słabo kwasowy wymiennicz jonowy (70 ml zawiesiny kationitu Amberlit IRC-50). Po uzyskaniu wartości $\text{pH} = 5,6$ i wartości przewodnictwa elektrolitycznego $1,28 \times 10^{-3}$ ($\text{ohm}^{-1} \text{cm}^{-1}$) demine-

ralizację zakończono. Roztwór rozcieńczono wodą bidestylowaną do stężenia 50 mg żelaza elementarnego w 1 ml, dodano chlorku sodowego w ilości 0,85 g na 100 ml roztworu, przesączono przez wkład klarujący azbestowo-celulozowy o gęstości K-5, rozlano do ampulek i po zatopieniu sterylizowano w autoklawie przez 30 minut w temperaturze 115°C.

Zastrzeżenie patentowe

Sposób wytwarzania połączeń kompleksowych żelaza trójwartościowego z uwodornionym dekstranem przez reakcję wodorotlenku żelazowego z uwodornionym dekstranem w środowisku zasadowym i dejonizację **znamienny tym**, że wytrącony, przemyty od elektrolitów i odsączony wodorotlenek żelazowy miesza się w stanie wilgotnym z suchym uwodornionym dekstranem o redukcyjności w granicach 0,02–3,0, oznaczanej metodą Somogyi i wyrażonej jako ilość gramów ekwiwalentu glukozy w 100 gramach dekstranu uwodornionego, na homogenną masę, alkalizuje roztworem wodorotlenku metalu alkalicznego i ogrzewa, mieszając aż do uzyskania kompletnej rozpuszczalności produktu w wodzie, a następnie roztwór po ostudzeniu przesącza się i poddaje dejonizacji za pomocą wymienniczy jonowych.