



POLSKIEJ RZECZYPOSPOLITEJ LUDOWEJ

OPIS PATENTOWY

Nr 45531

Kl. 30 h, 2/30

VEB Serum — Werk Bernburg*)

Bernburg, Niemiecka Republika Demokratyczna

Sposób wytwarzania rozpuszczalnych w wodzie soli kompleksowych żelaza z karboksymetylodekstranem

Patent trwa od dnia 9 marca 1960 r.

Wynalazek ma na celu wytwarzanie rozpuszczalnych w wodzie soli kompleksowych żelaza z karboksymetylodekstranem.

Związkami żelazowymi dekstranu zainteresowano się w ostatnich czasach, ponieważ w przeciwieństwie do znanych cukrzanów żelazowych (Brit. J. Pharmacol. 10, 375, 55) można je stosować domięśniowo.

W niemieckim opisie patentowym nr 938.502 podany jest sposób wytwarzania koloidalnych związków kompleksowych żelaza z dekstranem, zwłaszcza do zastrzyków domięśniowych. Aby spowodować reakcję dekstranu z wodorotlenkiem żelaza trzeba oczywiście zastosować niskocząsteczkowy dekstran, najkorzystniej dekstran o lepkości wewnętrznej — β w granicach od 0,03—0,06, co odpowiada mniej więcej cięża-

rowi cząsteczkowemu 1000 do 4000. Jak wiadomo, tego rodzaju niskocząsteczkowe dekstrany można otrzymywać tylko przy nieproporcjonalnie wysokim nakładzie środków strącających. Poza tym związek żelaza z dekstranem otrzymuje się, jako koloid w postaci skupionej, którego doprowadzenie do postaci użytkowania jest trudne, ponieważ postać ta musi się odznaczać trwałością i dobrą przyswajalnością.

W opisie patentowym Stanów Zjednoczonych Ameryki nr 2.856.398 opisano wytwarzanie związków kompleksowych żelaza z karboksymetylodekstranem, które to związki służą jednakże nie dla celów farmaceutycznych, lecz jako mniej lub więcej nierozpuszczalne związki do polepszania właściwości gleby i podobnych celów. Reakcja karboksymetylodekstranu z solami żelaza zachodzi przy tym albo w zakresie silnie kwaśnym (pH < 1,5) albo w alkalicznym (pH > 7,0). Wydzielenie związku następuje albo przez doprowadzenie roztworu do wartości

*) Właściciel patentu oświadczył, że współtwórcami wynalazku są dr Ulrich Behrens, dr Manfred Ringfeil i Anton Gabert.

pH 1,5—5,5, przy czym związek wytrąca się albo przez wytrącenie rozpuszczonego związku przy silnie alkalicznym pH za pomocą alkoholu. Po rozpuszczeniu wydzielonego w ten sposób związku w rozcieńczonych alkaliach otrzymuje się roztwory w postaci żelu o dużej lepkości. Tego rodzaju związki nie nadają się do celów iniekcyjnych.

Stwierdzono, że przy specjalnym przygotowaniu dekstranu można otrzymać związki o określonym ciężarze cząsteczkowym i czysto kompleksowym charakterze, które pomimo dużej zawartości żelaza mają małą lepkość i w wymaganym do celów iniekcyjnych zakresie wartości pH 4,5—7 są rozpuszczalne.

Sposób według wynalazku polega na tym, że roztwór soli żelaza trójwartościowego w nadmiarze zadaje się roztworem obojętnej soli karboksymetylodekstranu, najkorzystniej soli sodowej i w razie potrzeby lekko zakwasza. Wytrąca się przy tym trudno rozpuszczalny związek żelaza trójwartościowego z karboksymetylodekstranem koloru ochry. Odsącza się go i przemywa destylowaną wodą, aż do stwierdzenia, że woda z przemywania nie posiada już żelaza. Oczyszczony w ten sposób związek rozpuszcza się w ługu, tworząc roztwór przezroczysty przy jednoczesnym wytworzeniu się kompleksu o intensywnym kolorze ciemnobrunatnym. Przez dodatek alkoholu wydziela się produkt w postaci wytrąconego osadu i przy powtórnych lub kilku powtórnych wytrąceniach osadu, uwalnia się go od pozostałości ługu. Po przeprowadzonej dekantacji osad rozpuszcza się w wodzie i za pomocą kwasu solnego doprowadza do wymaganego do celów iniekcyjnych zakresu pH, lub z wodnego roztworu po zobojętnieniu przed, lub po doprowadzeniu do wartości pH wytrąca przez dodanie odpowiedniego hydrofilowego rozpuszczalnika, suszy, lub ze stężonego wodnego roztworu suszy metodą rozpyłową.

Podany sposób wytwarzania odpowiedni jest tylko dla dekstranu o określonym zakresie ciężaru cząsteczkowego, to znaczy od 20.000 do 40.000. Dekstran stosowany, jako materiał wyjściowy o ciężarze cząsteczkowym wyższym i niższym daje produkt żelujący, nie nadający się do celów iniekcyjnych.

Sposobem według wynalazku można otrzymać czyste, trwałe sole kompleksowe żelaza trójwartościowego z karboksymetylodekstranem, które przy zachowywaniu podanego zakresu ciężaru cząsteczkowego są tylko słabo lepkie i nie mają skłonności do żelowania.

Właściwy związek kompleksowy otrzymany sposobem według wynalazku wyróżnia się tym, że w przeciwieństwie do znanych związków z opisu patentowego Stanów Zjednoczonych Ameryki nr 2.856.398 nie wytrąca się w zakresie wartości pH 1,5—5,5 i dopiero w 1 n HCl w czasie ogrzewania do wrzenia rozpada się na składniki wyjściowe, to jest jony żelaza trójwartościowego i karboksymetylodekstran.

Ta osobliwość stwarza korzystne warunki do stosowania domięśniowego. Podczas gdy w dekstranie żelazowym wiązanie między obydwojma składnikami jest tak luźne, że po zastrzyku może wystąpić zabarwienie miejsca nakłócia, to wiązanie kompleksowe jonów żelaza trójwartościowego z karboksymetylodekstranem jest tak trwałe, że dotąd w żadnym przypadku nie zaobserwowano zabarwienia.

Przykład I. 50 g karboksymetylodekstranu ($\beta = 0,582$; ciężar cząsteczkowy karboksymetylodekstranu 22.000) rozpuszcza się w 1 litrze destylowanej wody. Kwaśną pochodną dekstranu przeprowadza się za pomocą rozcieńczonego ługu sodowego w sól sodową, przy czym wartość pH otrzymanego roztworu powinna wynosić 7. Do tego roztworu dodaje się 250 ml 10%-go roztworu chlorku żelazowego. Wytworzony osad filtruje się pod próżnią i przemywa wodą destylowaną aż do zaniku żelaza w wodzie z przemywania. Następnie osad przenosi się porcjami do 500 ml 40%-go ługu sodowego. Rozpuszcza się on przy tym całkowicie przy wystąpieniu intensywnego ciemnobrązowego zabarwienia roztworu. Przez wlanie tego roztworu do metanolu wytrąca się związek kompleksowy żelaza i karboksymetylodekstranu. Po zdekantowaniu pozostały roztwór ługu i metanolu przenosi się do wody i na nowo wytrąca z roztworu związek kompleksowy metanolem. Czynność tę powtarza się jeszcze raz aż do zupełnego wyodrębnienia związku przez wytrącanie metanolem. Po odfiltrowaniu pod próżnią i przemyciu acetonem, produkt suszy się w próżni. Wydajność: 33 g. Zawartość żelaza 6,99%.

Przykład II. 50 g karboksymetylodekstranu ($\beta = 0,681$; ciężar cząsteczkowy karboksymetylodekstranu 30.000) przeprowadza się w związek kompleksowy żelaza i karboksymetylodekstranu i oczyszcza analogicznie, jak w przykładzie I. Po ostatnim strąceniu roztwór znad osadu dekantuje się, a pozostały osad

przenosi się do wody i doprowadza utworzony roztwór wodny do wartości pH 5,5 za pomocą kwasu solnego. Wydajność: 35 g (w przeliczeniu na suchą substancję). Zawartość żelaza: 5,66% (w przeliczeniu na suchą substancję).

Przykład III. 50 g karboksymetylodekstranu ($\beta = 0,638$; ciężar cząsteczkowy karboksymetylodekstranu 40.000) przeprowadza się w związek kompleksowy żelaza i karboksymetylodekstranu i oczyszcza analogicznie, jak w przykładzie I. Po ostatnim strąceniu ciecz znad osadu dekantuje się, a pozostały osad przenosi do wody tworząc 20%-wy roztwór, który następnie rozpryskuje się w suszarce rozpyłowej. Wydajność: 37 g. Zawartość żelaza: 6,85%.

Jest zrozumiałe, że przeprowadzenie kwaśnego karboksymetylodekstranu w rozpuszczalną w wodzie sól można dokonać za pomocą innych substancji aniżeli ług sodowy. Tymi substancjami mogą być na przykład: wodorotlenek potasowy, wodorotlenek amonowy lub alkalicznie reagujące sole, jak węglan sodowy i węglan potasowy. W ten sam sposób można osad związku żelaza i karboksymetylodekstranu przeprowadzić z wyżej podanymi substancjami w rozpuszczalny związek kompleksowy. Oprócz chlorku żelaza można stosować także inne rozpuszczalne sole żelaza trójwartościowego, jak siarczan amonowo-żelazowy,

cytrynian żelazowy i azotan żelazowy. Do wytrącenia związku kompleksowego z roztworu alkalicznego nadają się wszystkie hydrofilowe rozpuszczalniki organiczne. Należą do nich zwłaszcza niskocząsteczkowe alkohole, jak metanol, etanol, propanol i alkohol izopropylowy. Do dalszych operacji wytrącania nadają się oprócz niskocząsteczkowych alkoholi także niskocząsteczkowe ketony, jak aceton lub metyloetyloketon.

Zastrzeżenie patentowe

Sposób wytwarzania rozpuszczalnych w wodzie soli kompleksowych żelaza i karboksymetylodekstranu, stosowanych do zastrzyków domięśniowych, znamienny tym, że na roztwór soli karboksymetylodekstranu otrzymanej z dekstranu o ciężarze cząsteczkowym 20.000—40.000 działa się solami żelaza trójwartościowego w nadmiarze, w roztworze wodnym obojętnym lub kwaśnym, po czym produkt reakcji w roztworze alkalicznym przeprowadza się w odpowiedni związek kompleksowy, który po oczyszczeniu przez kilkakrotne wytrącenie za pomocą odpowiednich hydrofilowych rozpuszczalników organicznych rozpuszcza się klarownie w roztworach wodnych obojętnych i kwaśnych.

V E B Serum-Werk Bernburg
Zastępcy: Józef Felkner & Wanda Modlibowska
rzecznicy patentowi