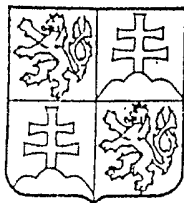


ČESKÁ A SLOVENSKÁ  
FEDERATIVNÍ  
REPUBLIKA  
(19)



FEDERÁLNÍ ÚŘAD  
PRO VYNÁLEZY

# POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

264 573

(11)

(13) B1

(51) Int. Cl.<sup>4</sup>  
A 61 K 31/19

(21) PV 2193-87.E  
(22) Přihlášeno 30 02 87

(40) Zveřejněno 15 11 88  
(45) Vydáno 20 01 92

(75)  
Autor vynálezu

HORSÁK IVAN ing.,  
MARTVOŇ AUGUSTÍN doc. ing. CSc.,  
BALÁŽ VILIAM MUDr. CSc., BRATISLAVA,  
HORSKÝ STANISLAV ing., NITRA

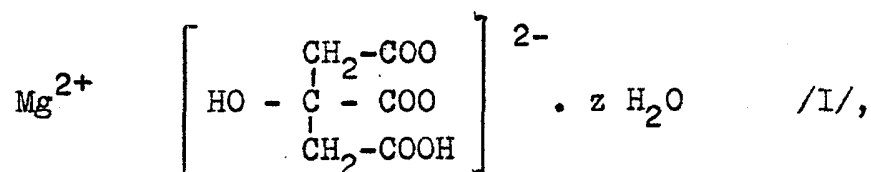
Způsob izolace hydrogencitranu hořečnatého

(54)

(57) Předmětem řešení je způsob izolace hydrogencitranu hořečnatého. Uvedená sloučenina připravená reakcí kyseliny citronové s oxidem; hydroxidem, uhličitánem nebo hydrogenuhličitánem hořečnatým ve vodním prostředí, se izoluje přidáním vzniklého vodného roztoku do míchaného dvoj- až desetinásobného objemu bezvodého nasyceného alifatického alkoholu s počtem atomů uhlíku 1 až 4 při teplotě -10 až 30 °C, odfiltrováním vyloučeného produktu a jeho vysušením při teplotě 20 až 140 °C. Sloučeninu vzorce  $\text{Mg/C}_6\text{H}_5\text{O}_7/ \cdot z \text{ H}_2\text{O}$ , kde  $z$  může být 0 až 6 a která se získá postupem podle vynálezu lze použít at samostatně nebo ve formě směsi s účelným zastoupením ostatních složek jako účinné kardiotonikum, doplňkový lék při diuretické terapii nebo geriatrikum v humanní nebo veterinární medicíně.

264 573

Vynález se týká způsobu izolace terapeuticky použitelného hydrogencitranu hořečnatého vzorce I



kde z může mít hodnotu 0 až 6 .

Z literatury je známé, že sloučeniny hořčíku, ve kterých je hořčík vázaný ve formě soli nebo komplexu s organickými kyselinami, představují terapeuticky výhodné formy léčivých přípravků pro svou fyziologickou nezávadnost, nízkou toxicitu a snadnou vstřebatelnost. Jednou z nejvhodnějších organických kyselin na vytvoření hořečnatých solí je právě kyselina citrónová, která je organismu vlastní a má velmi nízkou toxicitu.

Přípravou hořečnatých solí kyseliny citrónové se v minulosti zabývalo více autorů, jako např.: Kämmerer a kol.: Liebigs Ann. Chem. 148 314, Kämmerer a kol.: Liebigs Ann. Chem. 170 181, Heldt a kol.: Liebigs Ann. Chem. 47 178, Landrin a kol.: Ann. Chem. 25 /5/ 251, Leger: Chem. Zent. 1914 II 130, Blomberg, Swart: 1916 II 75 a 762 v Chem. Zent., Pfizer a co.: US pat. 2,260,004 /1939/ aj.

Současný postup přípravy citranu, hydrogencitranu nebo dihydrogencitranu hořečnatého je založený na neutralizační reakci kyseliny citrónové s uhličitanem, hydroxidem nebo oxidem

hořečnatým ve vodě a produkt se izoluje jedním ze tří níže popsaných postupů:

- vykryštalizováním produktu z koncentrovaných vodných roztoků
- vysrážením produktu z vodného roztoku přidávkem alkoholu
- odpařením vody z koncentrovaného vodného roztoku

Popsané metody izolace jsou ekonomicky nevýhodné, protože jsou energeticky značně náročné, nezaručují dostatečnou kvalitu izolovaného produktu a vyžadují speciální technologické zařízení /odpaření vody z konc. vodného roztoku/ nebo poskytují produkty "medovité" konzistence, které se jen obtížně zpracovávají na krystalické látky /vysrážení produktu alkoholem/, případně dávají jen nevysoké výtěžky, a navíc jsou časově velmi náročné /vykryštalizování produktu z konc. vodného roztoku/.

Uvedené nedostatky odstraňuje vynález, jehož předmětem je způsob izolace hydrogencitrátu hořečnatého vzorce I, připraveného reakcí kyseliny citronové s ekvimolárním množstvím oxidu, hydroxidu, uhličitanu nebo hydrogenuhličitanu hořečnatého ve vodním prostředí, vyznačující se tím, že vzniklý vodný roztok se po přefiltrování přidává do míchaného dvoj- až desetinásobného objemu bezvodého nasyceného alifatického alkoholu s počtem atomů uhlíku 1 až 4, při teplotě -10 až 30 °C, vyloučený produkt se odfiltruje a vysuší při teplotě 20 až 140 °C.

S výhodou se při způsobu podle vynálezu používá při izolaci methanol nebo ethanol a teplota se udržuje v rozmezí 0 až 10 °C.

Způsob podle vynálezu přináší oproti doposud používaným izolačním metodám úspory energie, materiálu a pracovního času tím, že dovoluje použít efektivní a rychlý způsob izolace žádaného produktu, který se získá v krystalické formě a bez nebezpečí "zmedovitění" produktu, přičemž se dosahují srovnatelné výtěžky i kvalita. Navíc je získaný produkt definovaný a dostatečně stabilní, což dovoluje bez rozkladu jej skladovat a posléze zpracovávat na žádanou lékovou formu.

Způsob izolace podle vynálezu se uskutečňuje tak, že reakční roztok vzniklý reakcí 1 molu kyseliny citrónové s ekvimolárním množstvím oxidu, hydroxidu, uhličitanu nebo hydrogenuhličitanu hořečnatého ve 400 až 600 ml destilované vody se po ukončení reakce přefiltruje, čímž se odstraní případné nezreagované zbytky výchozích surovin a produkt se izoluje tak, že filtrát se přidává do míchaného dvoj- až desetinásobného objemu /vzhledem na objem filtrátu/ bezvodého nasyceného alifatického alkoholu s počtem atomů uhlíku 1 až 4, jako např. methanolu, ethanolu, n-propanolu, izopropylalkoholu, n-butanolu nebo t-butanolu při teplotě -10 až 30 °C. Rychlost přidávání filtrátu do alkoholu se nastaví tak, aby se celý objem filtrátu přidal za dobu 1 až 2 hod. Je výhodné použít při izolaci bezvodý methanol nebo ethanol a teplotu udržovat v rozmezí 0 až 10 °C. Vyloučený produkt se odfiltruje, promyje bezvodým methanolem nebo ethanolem a vysuší se při teplotě 20 až 140 °C, nejlépe za vakua. Je výhodné sušit produkt při teplotě 70 až 80 °C, kdy se získá stabilní hydrogencitran hořečnatý-dihydrát /sloučenina vzorce I, kde  $z = 2$ /.

Hydrogencitran hořečnatý, připravený postupem podle vynálezu, má pozoruhodné farmakologické vlastnosti, z nichž nejvýznamnější je kardioprotektivní účinek, kde magnésium vystupuje jako antagonist kalcia, dále jej lze použít jako doplněk při diuretické léčbě a je dokázán jeho pozitivní vliv v prevenci karcinomu.

Hydrogencitran hořečnatý připravený postupem podle vynálezu se dá použít ať samostatně nebo ve formě směsi s účelným zastoupením ostatních složek jako účinné kardiotonikum, doplňkový lék při diuretické terapii nebo geriatrikum v humánní nebo veterinární medicíně. Při profylaktickém použití hydrogencitrantu hořečnatého v potravinách se uplatní především jeho kardioprotektivní a kancerostatické účinky.

Dále je způsob podle vynálezu popsán na příkladech, které dokládají některé možnosti přípravy sloučeniny vzorce I, aniž by rozsah vynálezu jakkoliv omezovaly.

### Příklad 1

264 573

V 500 ml destilované vody se rozpustilo 192,13 g /1 mol/ kyseliny citrónové a k roztoku se přidalo 40,30 g /1 mol/ jemně mletého oxidu hořečnatého. Reakční směs se reakčním teplem zahřála na teplotu 67 °C a při této teplotě se směs míchala po dobu 30 minut. Nerozpustěný zbytek oxidu hořečnatého se potom odstranil filtrací. Filtrát se přidával po částech do 3,0 l intenzívně míchaného bezvodého ethanolu při teplotě od 0 do 10 °C takovou rychlostí, aby se celý objem filtrátu přidal za 1,5 hod. Potom se směs míchala při teplotě od 0 do 10 °C po dobu 30 minut, vyloučený produkt se odfiltroval, promyl dvakrát 300 ml bezvodého ethanolu a vysušil se při teplotě od 70 do 80 °C. Získalo se 220 g /85 % teorie/ bílé, jemně krystalické látky, která byla identifikována jako hydrogencitrán hořečnatý dihydrát /sloučenina vzorce I, kde  $z = 2$ /.

Získaný produkt je dobře rozpustný ve vodě a prakticky nerozpustný v alkoholech. Sumární vzorec je  $C_6H_{10}O_9Mg$  a relativní molekulová hmotnost je 250,44 g/mol. Struktura a složení produktu byly potvrzeny elementární analýzou, stanovením obsahu hořčíku, obsahu kyseliny citrónové, obsahu vody a termogravimetricky.

#### Elementární analýza:

|             |            |           |            |
|-------------|------------|-----------|------------|
| vypočítané: | %C = 28,78 | %H = 4,02 | %O = 57,50 |
| stanoveno : | %C = 27,80 | %H = 4,40 |            |

#### Obsah hořčíku:

|             |            |
|-------------|------------|
| vypočítané: | %Mg = 9,71 |
| stanoveno : | %Mg = 9,90 |

#### Obsah kyseliny citrónové:

|             |                          |                     |       |
|-------------|--------------------------|---------------------|-------|
| vypočítané: | hydrogencitránový aniont | %CitH <sup>2-</sup> | 75,91 |
| stanoveno : |                          | %CitH <sup>2-</sup> | 76,78 |

Obsah vody:

vypočítané:  $\%H_2O = 14,39$   
 stanoveno :  $\%H_2O = 14,82$  /termogravimetricky/

Výsledky termogravimetrické analýzy:

Z křivek DTA vyplývá, že obě molekuly vody jsou vázány jako krystalová voda. K první ztrátě hmotnosti, odpovídající odštěpení jedné molekuly krystalové vody, dochází při teplotě 90 až 105 °C a vzniká hydrogencitranohořečnatý monohydrát /sloučenina vzorce I, kde  $z = 1$ /. K další ztrátě hmotnosti, která odpovídá odštěpení druhé molekuly krystalové vody, dochází při teplotě 160 až 170 °C a vzniká bezvodý hydrogencitrano hořečnatý /sloučenina vzorce I, kde  $z = 0$ /.

Příklad 2

V 500 ml destilované vody se rozpustilo 192,13 g /1 mol/ kyseliny citrónové a k roztoku se přidalo po částech a za míchání 84,32 g /1 mol/ uhličitanu hořečnatého takovou rychlostí, aby roztok nevykypěl a teplota nepřekročila 40 °C. Po přidání celého množství uhličitanu hořečnatého se roztok míchal při teplotě od 60 do 70 °C po dobu 30 minut. Zbytky nezreagovaných výchozích surovin se odfiltrovaly a filtrát se přidával do 3,0 l intenzívně míchaného bezvodého methanolu při teplotě od 0 do 10 °C takovou rychlostí, aby se celý objem filtrátu přidal za 1,5 hod. Reakční směs se potom míchala při teplotě od 0 do 10 °C ještě 30 minut, vyloučený produkt se odfiltroval, promyl 2x 300 ml bezvodého methanolu a vysušil při teplotě od 70 do 80 °C. Získalo se 210 g /84 % teorie/ hydrogencitrátu hořečnatého dihydrátu /sloučenina vzorce I, kde  $z = 2$ /. Struktura izolované látky byla potvrzena elementární analýzou, stanovením obsahu hořčíku, obsahu kyseliny citrónové, obsahu vody a termogravimetricky, obdobně jako v příkladu 1.

Příklad 3

Ve 400 ml destilované vody se rozpustilo 192,13 g /1 mol/ kyseliny citrónové a k roztoku se přidala suspenze 58,33 g /1 mol/ hydroxidu hořečnatého ve 150 ml destilované vody.

Hydroxid hořečnatý se připravil reakcí 246,5 g /1 mol/ krystalického síranu hořečnatého s 80,0 g /2 moly/ hydroxidu sodného v destilované vodě a dekantací reakčního produktu až do negativní reakce na sírany. Po dekantaci se získaný hydroxid hořečnatý rozmíchal ve 150 ml destilované vody a použil do další reakce.

Reakční směs se zahřála neutralizačním teplem na teplotu 65 °C a při této teplotě se míchala dalších 30 minut. Zbytky nezreagovaných nerozpustných výchozích surovin se odstranily filtrací. Filtrát se přidával po částech do 3,5 l intenzívně míchaného bezvodého 2-propanolu při teplotě -10 až 0 °C, a to takovou rychlostí, že celý objem filtrátu se přidal za 1,5 hod. Reakční směs se potom míchala při teplotě 0 až 10 °C ještě 30 minut. Vyloučený produkt se odfiltroval, promyl 3x 300 ml bezvodého methanolu a vysušil při teplotě 15 až 25 °C do konstantní hmotnosti. Získalo se 280 g /87 % teorie/ hydrogencitrantu hořečnatého hexahydrátu /sloučenina vzorce I, kde  $z = 6$ /. Sumární vzorec je  $C_6H_{18}O_{13}Mg$  a relativní molekulová hmotnost je 322,50 g/mol. Struktura izolovaného produktu byla potvrzena elementární analýzou, stanovením obsahu hořčíku, obsahu kyseliny citrónové, obsahu vody a termogravimetricky, obdobně jako v příkladu 1.

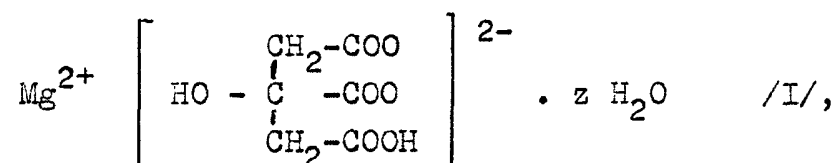
#### Příklad 4

Pracovní postup byl stejný, jako v příkladu 1, s tím rozdílem, že na izolaci se použilo 3,5 l bezvodého terc. butanolu a izolace probíhala při teplotě 25 až 30 °C. Vyloučený produkt se promyl 3x 300 ml bezvodého methanolu a vysušil se při teplotě 110 až 120 °C. Získalo se 195 g /84 % teorie/ hydrogencitrantu hořečnatého monohydrátu /sloučenina vzorce I, kde  $z = 1$ /. Sumární vzorec je  $C_6H_8O_8Mg$  a relativní molekulová hmotnost je 232,43 g/mol. Struktura produktu byla potvrzena elementární analýzou, stanovením obsahu hořčíku, obsahu kyseliny citrónové, obsahu vody a termogravimetrickou analýzou, obdobně jako v příkladu 1.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

264 275

1. Způsob izolace hydrogencitranu hořečnatého vzorce I



kde  $z$  může být 0 až 6, připraveného reakcí kyseliny citrónové s ekvimolárním množstvím oxidu, hydroxidu, uhličitanu nebo hydrogenuhličitanu hořečnatého ve vodním prostředí, vyznačující se tím, že vzniklý vodný roztok se po přefiltrování přidává do míchaného dvoj- až desetinásobného objemu bezvodého nasyceného alifatického alkoholu s počtem atomů uhlíku 1 až 4 při teplotě  $-10$  až  $30^\circ\text{C}$ , vyloučený produkt se odfiltruje a vysuší při teplotě  $20$  až  $140^\circ\text{C}$ .

2. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že při izolaci se použije methanol nebo ethanol a teplota se udržuje v rozmezí  $0$  až  $10^\circ\text{C}$ .