



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

211685

(11)

(B1)

/22/ Přihlášeno 11 03 80
/21/ /PV 1650-80/

(51) Int. Cl.³
A 61 K 31/00
C 07 C 101/22

(40) Zveřejněno 31 07 81

(45) Vydáno 15 05 83

(75)
Autor vynálezu

CHROMÍK JINDŘICH ing. CSc., PRAHA, BĚLÍK EDUARD ing. CSc., KOUŘIM,
HOFFMAN JOSEF, NEUMANN JIŘÍ dr. ing., VACULÍK PAVEL dr. ing. CSc.,
PRAHA, ŠEVČÍK BOHUMIL doc. MVDr. DrSc., POHOŘÍ-CHOTOUŇ, TOUŠEK
BOHUMIL PhMr., SEVERA ZDENĚK ing., PRAHA

(54) Přípravek na bázi solí kyseliny L-asparagové a způsob jeho výroby

Vynález se týká přípravku na bázi terapeuticky použitelných solí kyseliny L-asparagové, zejména s biogenními dvojmocnými a/nebo jednomocnými kovy, jako je železo, hořčík, vápník, měď, mangan, zinek, nikl, kobalt, sodík nebo draslík, ve stabilizované formě, určené pro humánní a/nebo veterinární praxi; vynález se týká rovněž způsobu výroby těchto solí.

Jak je známo, představují soli a komplexní cheláty kyseliny D,L-asparagové a některých kovů terapeuticky výhodné formy léčivých přípravků tohoto typu pro svou fyziologickou nezávadnost a snadnou vstřebatelnost. Například hořečnato-draselná sůl kyseliny D,L-asparagové je osvědčeným kardiotonikem.

K léčbě všech forem anémie, způsobených nedostatkem železa a jejich sekundárních chorobných projevů, se používá v humánní i veterinární medicíně soli dvojmocného železa, jako síranu, fumaranu apod. a nejnověji železnatých solí některých aminokyselin, například aminooctové a zejména D,L-asparagové.

Tyto léčivé přípravky, podávané perorálně, nejsou všechny stejně hodnotné s hlediska využitelnosti vázaného železa organismem. Tak například se využívá ne více než 80 % hmot. železa podaného ve formě síranu železnatého a kolem 50 % hmot. železa z D,L-asparaganu železnatého.

Ačkoliv D,L-asparagan železnatý, v němž nosiči železnatého kationtu jsou anionty kyseliny D-asparagové a L-asparagové, vykazuje při terapii zatím nejvyšší využitelnost železa podaného v této formě, přece není nejvýhodnější.

To proto, že kyselina D,L-asparagová je směsí stejného počtu molekul D-formy a L-for-

my, v nichž D-forma je strukturně organismu cizí; pouze L-stereoisomer je svým vnitřním uspořádáním přirozenou, esenciální aminokyselinou, která patří mezi strukturní aminokyselinové jednotky, z nichž jsou vystavěny molekuly přirozených peptidů, polypeptidů a bílkovin, skládajících tkáň a jež jsou tedy organismu vlastní. To platí obdobně i pro aplikaci a zužitkování jiných biogenních kovů.

Zmíněná nevýhoda jen částečné zužitkovatelnosti, vyvažovaná relativně vysokými dávkami, jež mívají u citlivých pacientů nepříznivé následky, odpadá, jak bylo nyní zjištěno, zejména při terapeutické aplikaci individuálního L-asparaganu železnatého, jehož železo je organismem zužitkováno prakticky úplně.

Snášelivost této soli je vynikající - a její podávání není provázeno žádnými nežádoucími účinky. Tutěž nezávadnost a fyziologicky výhodnou úplnou vstřebatelnost mají soli kyseliny L-asparagové a biogenních či stopových prvků, jako je například již zmíněná sůl hořečnato-draselná, dále sůl vápenatá, měďnatá, manganatá, zinečnatá, nikelnatá nebo kobaltinatá.

Předmětem vynálezu jsou tedy terapeuticky použitelné soli kyseliny L-asparagové, zejména s biogenními dvojmocnými a/nebo jednomocnými kovy, jako je železo, hořčík, vápník, měď, mangan, zinek, nikl, kobalt, sodík nebo draslík, ve stabilizované formě, určené pro humánní a/nebo veterinární praxi.

Tyto soli se vyznačují tím, že jako stabilizátor obsahují 0,1 až 7,5 % hmot. s výhodou 0,1 až 2,0 % hmot., fyziologicky nezávadného antioxidačního činidla, s výhodou kyseliny askorbové a/nebo její soli, s výhodou soli s použitým biogenním kovem.

V obzvláště výhodném provedení vynálezu obsahují zmíněné soli jako stabilizátor 0,1 až 7,5 % hmot., s výhodou 1,0 až 2,0 % hmot., železnaté a/nebo vápenaté soli kyseliny L-askorbové.

Předmětem vynálezu je dále způsob výroby terapeuticky použitelných solí kyseliny L-asparagové ve stabilizované formě, jehož podstata spočívá v tom, že se kyselina L-asparagová nebo její sůl s alkalickým kovem, s kovem alkalických zemin nebo sůl amonná uvádí v reakci s vodným roztokem nebo vodnou disperzí sloučeniny biogenního dvojmocného a/nebo jednomocného kovu, při teplotě 50 až 95 °C, s výhodou při 55 až 80 °C, při hodnotě pH reakční směsi 6,0 až 10,0, s výhodou 7,0 až 8,5, v přítomnosti 0,1 až 7,5 % hmot., s výhodou 1,0 až 2,0 % hmot., fyziologicky nezávadného antioxidačního činidla, s výhodou kyseliny askorbové a/nebo její soli, s výhodou soli s použitým biogenním kovem načež se žádaná sůl izoluje odstraněním vody, například srážením organickým, s vodou mísitelným rozpouštědlem, s výhodou ethanolem a/nebo odpařením, například rozprašovacím sušením.

Při provedení způsobu podle vynálezu lze volbou vhodných stechiometrických poměrů reakčních složek a vhodných podmínek získat buď individuální chelát nebo sůl, ve které jsou všechny anionty kyseliny L-asparagové vysyceny dvojmocným kovem, nebo konečně soli kyselé či soli, v nichž je část aniontů saturována kationty jednomocného kovu.

Soli všech těchto typů jsou velice čisté a mají definované složení. Navíc je dvojmocný kation L-asparaganu železnatého, připraveného způsobem podle vynálezu, v suchém stavu odolný proti oxidaci vzdušným kyslíkem, lze jej bez poškození skladovat a zpracovávat na příslušnou lékovou formu.

Jak bylo zjištěno, je nejvýhodnějším, nejužitečnějším a naprosto nezávadným antioxidačním činidlem, které chrání železnatý kationt před oxidací vzdušným kyslíkem, zejména v roztoku, kyselina L-askorbová nebo její soli, jako sůl vápenatá nebo železnatá. Tato sůl má kromě vlastního ochranného antioxidačního účinku příznivý vliv i během léčebné aplikace, protože L-askorban železnatý je sám léčivem při anemických stavech vyvolaných nedostatkem železa.

Další výhodnou skutečností při realizaci způsobu podle vynálezu je možnost použití roztoku L-asparaganu amonného, jak se získává biochemickou transformací fumaranů amonného. Tento roztok je vždy prakticky jednomolární a velice čistý, není třeba předem izolovat individuální kyselinu L-asparagovou; má hodnotu pH 8,5 až 9,5, příznivou tvorbu chelátového komplexu.

Působením kysličníku nebo hydroxidu, například hořečnatého, se získá roztok žádané soli za uvolnění amoniaku, který lze snadno vypudit zahřátím, snížením tlaku, proudem vzduchu či vodní páry nebo přímým sušením v rozprašovací sušárně. Poněvadž v tomto případě není získaná sůl znečištěna jinými minerálními solemi, odpadá i její rafinace srážením rozpouštědlem mísitelným s vodou, například ethanolom.

Pokud se jako výchozí složky použije jiné soli než soli amonné izoluje se žádaná sůl kyseliny L-asparagové přidávkou potřebného množství ethanolu a čistí několikanásobným přesrážením týž rozpouštědlem, aby se zbavila minerálních solí, které se tvoří konverzí.

Jak již bylo výše naznačeno slouží soli kyseliny L-asparagové podle vynálezu, ať jednotlivě nebo ve formě směsi s účelným zastoupením jednotlivých složek, jednak k léčbě anemických stavů, jednak k doplňkové léčbě při prokázaném deficitu biogenních kovů v organismu. Aplikace těchto solí je možná v různých lékových formách, jako jsou tablety, potahované tablety, dražé, granuláty, sirupy, suspenze nebo roztoky, popřípadě vhodně chuťově korigované, určené jak pro humánní tak i veterinární praxi.

Způsob podle vynálezu dovoluje, zejména při kombinaci alespoň dvou solí biogenních kovů s kyselinou L-asparagovou, dokonalou a rovnoměrnou disperzi všech složek, i tehdy, jsou-li zastoupeny v nepatrném množství, což by při mechanické homogenizaci nebylo možno zajistit.

Velký význam má i stabilita solí kyseliny L-asparagové připravených způsobem podle vynálezu, určených pro obohacování krmiv pro hospodářská zvířata, například formou premixů, koncentrátů nebo doplňků, které je mnohdy nutno skladovat po různé dlouhou dobu za nepříznivých podmínek.

Bližší podrobnosti způsobu podle vynálezu vyplývají z následujících příkladů provedení, které tento způsob pouze ilustrují, ale nijak neomezuji.

Příklady provedení.

P ř í k l a d 1

K roztoku 310 g L-asparaganu sodného ve 1 200 ml destilované vody o pH 6,5, vyhřátému na 85 °C, byl přilít za míchání během 10 minut roztok 130 g chloridu železnatého v 500 ml vody, obsahující 3,1 g L-askorbanu sodného. Z ochlazeného roztoku, jehož pH bylo upraveno na hodnotu 7,0, byl vyloučen produkt připuštěním 2 800 ml absolutního ethanolu během 30 minut za míchání.

Po odlití supernatantu byl usazený produkt rozpuštěn v 1 500 ml destilované vody, obsahující 3,1 g L-askorbanu sodného a roztok byl srážen ze stejných podmínek 2 250 ml absolutního ethanolu. Vyloučený produkt byl znovu rozpuštěn v 1 500 ml destilované vody s 3,1 g L-askorbanu sodného a znovu vysráženému přidávkou 2 250 ml absolutního ethanolu za popsaných podmínek. Produkt zbývající po stažení supernatantu byl přiveden ke krystalizaci intenzivním rozmícháním se 750 ml absolutního ethanolu, zachycen na filtru a vysušen při 60 °C ve vakuu.

Bylo získáno 81 % teorie L-asparaganu železnatého s obsahem 17,8 % hmot. železa a 0,07 % hmot. chloridu sodného.

P ř í k l a d 2

K roztoku 304 g L-asparaganu vápenatého s přísadou 32,5 ml 1 molárního roztoku L-askorbanu vápenatého, s hodnotou pH 8,0, byl přidán roztok 127 g chloridu železnatého v 500 ml destilované vody za stejných podmínek jako v příkladu 1. Po ochlazení bylo pH znovu upraveno na 8,0 a produkt byl čištěn a izolován trojnásobným srážením absolutním ethanolom a dále zpracován jako v příkladu 1. Bylo získáno 237 g (74% teorie) L-asparaganu železnatého s obsahem 17,9 % hmot. železa.

P ř í k l a d 3

Ze 133 g kyseliny L-asparagové byl neutralizací vápenným mlékem, připraveným z 56 g čistého kysličníku vápenatého a doplněním na objem 1 000 ml, získán roztok vápenaté soli. Do tohoto roztoku bylo pak za míchání vneseno 180 g oxalátu železnatého a po vyhřátí směsi na 90 až 95 °C bylo k ní přidáno 30 ml 0,5 molárního roztoku L-askorbanu vápenatého. Míchání a zahřívání bylo udržováno do ukončení konverze. Vzniklý oxalát vápenatý byl odfiltrován a čirý filtrát byl vysušen v rozprašovací sušárně. Bylo získáno 179 g L-asparaganu železnatého.

P ř í k l a d 4

Obdobně jako v příkladu 3 s tím rozdílem, že vápenatá sůl kyseliny L-asparagové, použitá ke konverzci, byla předem připravena z 1 litru 1 molárního roztoku amonné soli této kyseliny neutralizací vápenným mlékem, získaným z 56 g kysličníku vápenatého a odehnáním uvolněného amoniaku před vlastní konverzací s oxalátem železnatým.

P ř í k l a d 5

Dobře promytý stabilizovaný uhličitán železnatý, připravený ze 330 g krystalického síranu železnatého, byl suspendován v 1 500 ml destilované vody s přísadou 30 ml 1 molárního roztoku L-askorbanu vápenatého. Suspenze byla neutralizována postupným vnášením celkem 266 g kyseliny L-asparagové za míchání. Po skončení neutralizace byla reakční směs vyhřátá na 75 °C, pak ochlazená na 20 °C a po úpravě pH na 8,4 a filtraci byl produkt izolován odpařením roztoku v rozprašovací sušárně ve vakuu. Bylo získáno 310 g suchého L-asparaganu železnatého.

P ř í k l a d 6

Roztok 31 kg L-asparaganu sodného ve 100 litrech demineralizované vody byl po úpravě pH na 7,5 za míchání zahřát na 85 °C. Pak byl k němu přilít roztok 1,65 kg L-askorbanu sodného ve 20 litrech demineralizované vody a během 30 minut 50 litru roztoku obsahujícího 13 kg chloridu železnatého, za stálého udržování teploty na 85 °C. Po ochlazení na 20 °C bylo pH znovu upraveno na 7,5, směs byla zfiltrována a filtrát srážen 280 litry absolutního ethanolu jako v příkladu 1.

Sraženina byla rozpuštěna ve 150 litrech demineralizované vody, pH roztoku upraveno na 7,5 a produkt vysrážen přidávkem 225 litru absolutního ethanolu. Po rozpuštění sraženiny ve 150 litrech demineralizované vody a po úpravě pH na 7,5 byla voda odpařena ve vakuové rozprašovací sušárně. Bylo získáno 306 kg (88% teorie) L-asparaganu železnatého.

P ř í k l a d 7

Do 133 litru 1 molárního roztoku L-asparaganu amonného o pH 9,1, zahřátého na 80 °C, bylo za míchání vneseno během 15 minut 127 litru 1 M roztoku chloridu železnatého v demineralizované vodě, předem stabilizovaného přidávkem 6 litru 0,5 M roztoku L-askorbanu železnatého. Pak byla reakční směs rychle ochlazená na teplotu 20 °C, její pH bylo upraveno

na hodnotu 7,5 a přidány 3 litry 0,5 molárního roztoku L-askorbanu železnatého. Po filtraci byl roztok za míchání srážen přidavkem 400 litru absolutního ethanolu. Zpracováním vyloučeného produktu postupem popsaným v příkladu 6 bylo získáno 308 kg L-asparaganu železnatého.

Příklad 8

Po 2 000 ml 1 molárního roztoku L-asparaganu amonného, získaného biotransformací, zahříváno za míchání na 70 °C, bylo внесeno 40,3 g kysličníku hořečnatého. Jakmile všechny kysličník přešel do roztoku, směs byla ochlazená na 20 °C a za míchání bylo přidáno během 15 minut 500 ml čerstvě připraveného 2 N roztoku hydroxidu draselného. Po filtraci byl roztok odpařen v rozprašovací sušárně. Bylo získáno 333 g suchého L-asparaganu hořečnatodraselného.

Příklad 9

K suspenzi dobře promytého hydroxidu měďnatého, připraveného ze 250 g krystalického síranu měďnatého, v 600 ml demineralizované vody, zahříváno na 55 °C, bylo za míchání přidáno 2 000 ml 1 molárního roztoku L-asparaganu amonného. Směs byla pak vyhřáta na 75 °C, ochlazená a zfiltrována. Odpařením filtrátu v rozprašovací sušárně bylo získáno 324 g komplexního L-asparaganu měďnatého.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Přípravek na bázi solí kyseliny L-asparagové, zejména s biogenními dvojmocnými a/nebo jednomocnými kovy, jako je železo, hořčík, vápník, měď, mangan, zinek, nikl, kobalt, sodík nebo draslík, ve stabilizované formě, určený pro humánní a/nebo veterinární praxi, vyznačující se tím, že jako stabilizátor obsahuje 0,1 až 7,5 % hmot., s výhodou 1,0 až 2,0 % hmot., fyziologicky nezávadného antioxidačního činidla, s výhodou kyseliny L-askorbové a/nebo její soli, s výhodou solí s použitým biogenním kovem.

2. Přípravek podle bodu 1, vyznačující se tím, že jako stabilizátor obsahují 0,1 až 7,5 % hmot., s výhodou 1,0 až 2,0 % hmot., železnaté a/nebo vápenaté soli kyseliny L-askorbové.

3. Způsob výroby přípravku podle bodu 1, vyznačující se tím, že se kyselina L-asparagová nebo její sůl s alkalickým kovem, s kovem alkalických zemin nebo sůl amonná uvádí v reakci s vodným roztokem nebo vodnou disperzí sloučeniny biogenního dvojmocného a/nebo jednomocného kovu, při teplotě 50 až 95 °C, s výhodou při 55 až 80 °C, při hodnotě pH reakční směsi 6,0 až 10,0, s výhodou 7,0 až 8,5, v přítomnosti 0,1 až 7,5 % hmot., s výhodou 1,0 až 2,0 % hmot., fyziologicky nezávadného antioxidačního činidla, s výhodou kyseliny askorbové a/nebo její soli, s výhodou solí s použitým biogenním kovem, načež se žádána sůl izoluje odstraněním vody, například srážením organickým, s vodou mísitelným rozpouštědlem, s výhodou ethanolem a/nebo odpařením, například rozprašovacím sušením.