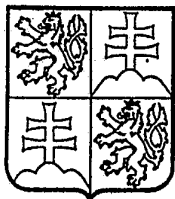


ČESKÁ A SLOVENSKÁ
FEDERATIVNÍ
REPUBLIKA
(19)



FEDERÁLNÍ ÚŘAD
PRO VYNÁLEZY

POPIS VYNÁLEZU

K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

273 291

(21) PV 3933-88.E
(22) Přihlášeno 07 06 88

(40) Zveřejněno 12 07 90
(45) Vydáno 20 01 92

(11)

(13) 81

(51) Int. Cl.⁵
C 07 H 23/00

(75) Autor vynálezu

RANNÝ MOJMÍR ing.CSc.,
MUSIL JAN prof.MUDr.RNDr.DrSc.,
ČAPEK KAREL ing.CSc.,
TREUTNER RUDOLF ing.CSc.,
MOSTECKÝ JIŘÍ akademik,
HRDINA PAVEL ing.CSc., PRAHA

(54)

Biogenní komplex železa pro fortifikaci
potravin

(57)

Biogenní komplex železa pro fortifikaci potravin, popřípadě použitelný jako léčivo, jehož účinnou složkou je komplex sacharidu nebo směsi sacharidů s kyselinou askorbovou a železem v hmotnostním poměru 59 až 70 : 20 až 40 : 1 až 10. Připraví se reakcí vodných roztoků sacharidů a solí železa a hydroxidů sodného nebo draselného a neutralizací získané směsi kyselinou askorbovou. Komplex se izoluje srážením organickými rozpouštědly, případně se obohatí volnou kyselinou askorbovou.

Vynález se týká komplexů sacharidů s kyselinou askorbovou a železem, které mohou být použity jako léčiva a aditiva pro fortifikaci potravin.

Železo je nezbytnou součástí nejenom krevního barviva hemoglobinu, ale i řady enzymů, například cytochromu. Jeho dostatečná zásoba v organismu je zárukou resistance vůči infekcím. V moderní civilisované společnosti se však ve stále větším rozsahu vyskytuje deficeience železa, zejména u žen a dětí, což se projevuje hypochromní anemií. Tyto stavy zůstávají často neodkryty a projevují se zvýšenou únavou, v těžších případech poruchami růstu vlasů a nehtů až ragádami ústních koutků. V generačním období je asi 40 až 60 % populace žen bez jakýchkoli zásob železa a gravidita přináší další zhoršení tohoto stavu; to se projeví i nízkým obsahem železa v mateřském mléce a tím i v přísunu tohoto biogenního prvku kojencům. Proto se takto postižené části populace podávají různé přípravky s obsahem železa, v rozvojových zemích se jimi fortifikují i některé druhy potravin, například mouka nebo cukr.

Léčebné prostředky nebo potravinářská aditiva jsou založeny nejčastěji na bázi železnatých solí anorganických nebo organických kyselin. Většina sloučenin tohoto typu se v zažívacím traktu disociuje a v alkalickém obsahu tenkého střeva se nerozpustné formy železnatých sloučenin jako jsou hydroxidy, fosfáty, tvoří podstatně pomaleji, než odpovídající sloučeniny železité. Nevýhodou těchto železnatých solí, například sulfátu nebo askorbátu, je jejich snížená snášenlivost, pro kterou nemocní tyto přípravky nepoužívají v dostatečném množství nebo po dostatečně dlouhou dobu. Navíc, některé z nich, jako například askorbát železnatý, podléhají snadno oxidaci vzdušným kyslíkem, což činí potíže při jejich výrobě i skladování. Kromě těchto přípravků existují ještě sloučeniny trojmocného železa ve formě komplexu se sacharosou a kyselinou citronovou, které disociují podstatně méně při zhruba stejném stupni resorpce, a proto jsou nemocnými lépe snášeny. Jejich nevýhodou však je malá stálost v alkalickém prostředí duodenu, kde se při pH kolem pH 10 už mohou vylučovat v nerozpustné formě; tím se snižuje jejich využitelnost. V zažívacím traktu kojenců mohou být tyto komplexy štěpeny i enzymy sliznice, případně enzymy, obsaženými v mateřském mléce.

Tyto nevýhody nemá biogenní komplex železa pro fortifikaci potravin, popřípadě použitelný jako léčivo, podle vynálezu. Jeho podstata spočívá v tom, že účinnou složkou je komplex sacharidu nebo směsi sacharidů s kyselinou askorbovou a železem, přičemž poměr sacharidu nebo směsi sacharidů, železa a kyseliny askorbové je 59 až 70:20 až 40:1 až 10. Jeho příprava spočívá v tom, že se na 1 ekvivalent vodného roztoku sacharidu, s výhodou sacharózy nebo směsi sacharidů přidává současně roztok hydroxidu sodného nebo draselného o koncentraci alespoň 0,1 M a 0,3 až 0,6 ekvivalentů vodného roztoku anorganické soli trojmocného železa o koncentraci alespoň 0,1 M. pH reakční směsi se upraví na pH = 7 kyselinou askorbovou v množství 5 až 10 % hmot. vztaženo na komplex železa. Vzniklý komplex železa se izoluje srážením organickým, s vodou mísitelným rozpouštědlem, s výhodou etanolem.

Komplexy sacharidů a kyseliny askorbové se železem lze připravit také tak, že se k vodnému roztoku sacharidů, s výhodou sacharózy, nebo k vodnému roztoku směsi sacharidů, například invertního cukru, současně přidává hydroxid sodný a draselný a nasycený nebo zředěný vodný roztok ve vodě rozpustné soli trojmocného železa tak, aby pH reakční směsi bylo neustále vyšší než pH 7, s výhodou kolem pH 10. Potom se komplex vysráží z reakční směsi organickým, s vodou mísitelným rozpouštědlem, například ethanolem nebo acetonem a izoluje odstředěním nebo filtrací. Komplex se potom rozpustí ve vodě, načež se vodný roztok neutralizuje kyselinou askorbovou na pH 7 a dále se izoluje stejným způsobem, jak bylo řečeno nahoře, tj. srážením a odstředěním nebo filtrací. Pro některé aplikace, kde není na závadu přítomnost anorganické soli sodíku nebo draslíku, není třeba provádět srážení vůbec a komplex aplikovat jako takový.

Komplex izolovaný shora uvedeným způsobem se dá použít samotný nebo ve směsi s pevnou kyselinou askorbovou v hmotnostním poměru komplex : kyselina askorbová 1 : 0,1 až 1 : 10.

Kyselina askorbová je v biogenním komplexu železa současně činidlem redukčním i komplexotvorným. Udrží dvojmočné železo ve formě komplexu a dodána v nadbytku, stává se i zdrojem vitamínu, jeho mnohostranně příznivá úloha ve výživě je dostatečně známa.

Vynález a jeho účinky jsou blíže osvětleny na dále uvedených příkladech, které nikterak neomezuji jeho rozsah.

Příklad 1

K roztoku 8 kg sacharózy ve 13 l destilované vody se za míchání při teplotě místnosti současně přidává 42% hydroxid sodný a 3 M roztok chloridu železitého tak, aby pH reakční směsi bylo 10,5. Celkem bylo dodáno 5,5 l 3 M chloridu železitého a 4,5 l 42% hydroxidu (doba přidávání 35 minut). Potom byla reakční směs 15 minut míchána a neutralizována postupným přidáváním pevné kyseliny askorbové; k dosažení pH 7 bylo zapotřebí přidat 1,2 kg kyseliny askorbové. Do reakční směsi bylo za míchání vlito 30 l 96% ethanolu a precipitát byl odfiltrován na nuči. Precipitát byl rozpuštěn v 15 l vody a k vodnému roztoku bylo za míchání přidáno 15 l ethanolu. Vysrážený komplex byl odstředěn na odstředivce a sušen při 40 °C do konstantní hmotnosti. Bylo získáno 2,55 kg komplexu, který obsahoval 33,4 % železa.

Příklad 2

Postupem podle příkladu 1 byl připraven roztok komplexu sacharózy se železem, který však nebyl neutralizován kyselinou askorbovou, nýbrž byl vysrážen přidáním 30 l 96% ethanolu. Precipitát byl odstředěn, rozpuštěn v 15 l vody a vodný roztok o pH 12,2 byl neutralizován pevnou kyselinou askorbovou. K dosažení hodnoty pH 7 bylo zapotřebí přidat 1,1 kg kyseliny askorbové. Komplex byl vysrážen přidáním 13 l acetonu, odfiltrován a vysušen při teplotě místnosti v exsikátoru. Bylo získáno 2,49 kg komplexu a jeho obsah železa byl 33,7 %.

Příklad 3

K roztoku 125 g D-fruktózy ve 250 ml vody byl za míchání přidáván 3 M hydroxid draselný a 1 M roztok síranu železitého a to tak, aby reakční směs měla pH $11 \pm 0,5$. Celkem bylo přidáno 250 ml roztoku síranu železitého a 275 ml roztoku hydroxidu draselného. Potom bylo přidáno 12 g kyseliny askorbové, komplex vysrážen přidáním 1,5 l ethanolu (96%), odstředěn a vysušen. Bylo získáno 42,8 g komplexu o obsahu železa 35 %.

Příklad 4

Postupem podle příkladu 3 bylo ze 17,5 g fruktózového sirupu (obsah sušiny 60,3 % D-fruktózy, 35,5 % D-glukózy a 4,2 % sacharózy), 49 ml 3 M hydroxidu draselného a 45 ml M FeCl_3 získáno 6 g komplexu, na jehož neutralizaci bylo spotřebováno 0,3 g kyseliny askorbové; komplex obsahoval 31,8 % Fe.

Příklad 5

K roztoku 125 g sacharózy ve 250 ml vody byl za míchání současně přidáván nasycený vodný roztok hydroxidu sodného a nasycený vodný roztok chloridu železitého. Po přidání 43 ml louhu sodného a 54 ml chloridu železitého byla reakční směs zneutralizována přidáním 12 g kyseliny askorbové a pak zpracována postupem, jaký je uveden v příkladu 3. Bylo získáno 40,2 g komplexu o obsahu Fe = 32,1 %.

Příklad 6

Do roztoku 125 g sacharózy na 200 ml vody byl za míchání přidáván 0,1 M roztok FeCl_3 a 0,3 M NaOH za pH = 11,5. Bylo spotřebováno 2 600 ml hydroxidu sodného a 2 500 ml chlo-

ridu železitého. Potom byl roztok neutralizován přidáním 12 g kyseliny askorbové a komplex vysrážen 4 l ethanolu. Po titraci bylo získáno 40,8 g komplexu o 31,4 % Fe.

Příklad 7

1 kg komplexu připraveného podle příkladu 1 bylo smícháno s 1 kg kyseliny askorbové. Po mikronizaci a smíchání v kulovém mlýnu bylo získáno 1,95 kg středně hnědého práškového produktu s obsahem 16,6 % železa.

Jednotlivé vzorky připravené podle příkladů 1 až 7 byly hodnoceny in vivo.

Radioisotopovou technikou bylo prokázáno, že po perorální aplikaci preparátu se železo z komplexů, připravených podle příkladů 1 až 6 lépe využívá, než železo z běžně používaného síranu železnatého a komplexu trojmocného železa se sacharózou a kyselinou citronovou (Fe-SA-C) a inkorporace ještě dále roste po smíchání komplexu s volnou askorbovou kyselinou (příklad 7). Maximální inkorporace se dosahuje již za 6 h po podání, přičemž největší hladina železa se objevuje v krvi.

Využití železa z komplexů podle příkladu 1 až 7 (Fe-SA-Asc) ve srovnání se síranem železnatým a komplexem sacharózy s trojmocným železem a kyselinou citronovou (Fe-SA-C).

	testovaný preparát			
	FeSO ₄	Fe-SA-C	Fe-SA-A (příkl. 1-6)	Fe-SA-ASC (příklad 7)
játra	100 ± 17	108 ± 16	112 ± 14	129 ± 19
slezina	100 ± 12	126 ± 9	166 ± 17	198 ± 22
krev	100 ± 11	128 ± 7	170 ± 19	206 ± 24

Každý preparát byl testován na 10 laboratorních potkanech.

P Ř E D M Ě T V Y N Á L E Z U

1. Biogenní komplex železa pro fortifikaci potravin, popřípadě použitelný jako léčivo, vyznačující se tím, že účinnou složkou je komplex sacharidu nebo směsi sacharidů s kyselinou askorbovou a železem, přičemž hmotnostní poměr sacharidu nebo směsi sacharidů, železa a kyseliny askorbové je 59 až 70 : 20 až 40 : 1 až 10.
2. Způsob výroby biogenního komplexu podle bodu 1, vyznačující se tím, že se na 1 ekvivalent vodného roztoku sacharidu, s výhodou sacharózy nebo směsi sacharidů, přidává současně roztok hydroxidu sodného nebo draselného o koncentraci alespoň 0,1 M a 0,3 až 0,6 ekvivalentů vodného roztoku anorganické soli trojmocného železa o koncentraci alespoň 0,1 M, načež se pH reakční směsi upraví na pH = 7 kyselinou askorbovou v množství 5 až 10 % hmot. vztaženo na vzniklý komplex železa a vzniklý komplex železa se izoluje srážením organickým s vodou mísitelným rozpouštědlem, s výhodou etanolem, nebo se vzniklý komplex železa vysráží dříve uvedeným rozpouštědlem, rozpustí se ve vodě a pH se upraví kyselinou askorbovou na pH = 7, načež se komplex železa izoluje srážením organickým rozpouštědlem.

3. Způsob podle bodu 2, vyznačující se tím, že izolovaný komplex železa se smíchá s kyselinou askorbovou v hmotnostním poměru 1 : 0,1 až 1 : 10.