

ČESKOSLOVENSKÁ
SOCIALISTICKÁ
REPUBLIKA
(19)



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVEDČENIU

254944
(11) (B1)

[51] Int. Cl.⁴
C 07 C 31/20

(22) Prihlášené 19 05 86
(21) (PV 3615-86.C)

(40) Zverejnené 11 06 87

(45) Vydané 15 11 88

(76)

Autor vynálezu

CVENGROŠ JÁN ing. CSc., SLIVKO PETER RNDr. CSc., BRATISLAVA,
MAGULOVÁ LÍVIA, NITRA

(54) Spôsob úpravy trietylénglykolu pre injekčné roztoky

1

2

Riešenie sa týka oboru farmácie a rieši úpravu trietylénglykolu pre injekčné roztoky s cieľom zvýšiť jeho oxidačnú stabilitu. Postupuje sa tým spôsobom, že trietylénglykol sa zmieša s antioxidantom 2,6-diterc.butyl-4-metylphenolom v množstve 0,02 až 0,06 perc. hmot. a táto zmes sa podrobí molekulovej destilácii na krátkocestnej odparke so stieraným filmom. Pri teplote 70 až 80 °C a tlaku 1 až 20 Pa sa z nástreku odparí najprv predná frakcia v množstve 3 až 15 % z nástreku a potom pri teplote 80 až 95 °C a tlaku 1 až 20 Pa sa oddestiluje hlavná destilátová frakcia v množstve 70 až 90 % z nástreku. Postupom sa získa destilát trietylénglykolu s obsahom použitého antioxidantu na zabezpečenie oxidačnej stability. Postup môže byť využitý vo farmaceutických výrobách pri príprave injekčných roztokov, obsahujúcich trietylénglykol.

Vynález sa týka spôsobu úpravy trietylén-glykolu pre injekčné roztoky s cieľom zvýšiť jeho oxidačnú stabilitu.

Podľa doteraz známych postupov sa trietylén-glykol pre injekčné roztoky dočistuje vákuovou rektifikáciou. Nevýhodou tohto spôsobu úpravy je, že prebieha pri relatívne vysokých teplotách 120–140 °C počas pomerne dlhej doby vystavenia destilovanej látky účinku zvýšených teplôt desiatky až stovky minút pri vyšších tlakoch 10^2 až 10^3 Pa pri značnom parciálnom tlaku kyslíka. Všetky tieto faktory znamenajú zvýšené nebezpečenstvo termickej oxidácie trietylén-glykolu. Trietylén-glykol je látka značne náchylná na oxidáciu, a to i pri bežných laboratórnych teplotách, v prvom štádiu za tvorby peroxidických zlúčenín, z ktorých potom vznikajú karbonylové a karboxylové zlúčeniny. Produkty oxidácie trietylén-glykolu potom katalyzujú rozkladné reakcie vlastného medikamentu, čím sa znižuje jeho koncentrácia a účinnosť, prípadne produkty rozkladu samy môžu byť toxické a fyziologicky neúnosné. Na zamedzenie oxidácie sa k trietylén-glykolu pridávajú vhodné antioxidanty, ich účinok môže však byť značne znížený a obmedzený, ak sa nepridajú včas, ešte pred vytvorením zvýšenej hladiny peroxidických zlúčenín. Produkty z počiatočnej fázy oxidácie ostávajú však aj potom v sústave prítomné a spôsobujú nestabilitu injekčného roztoku.

Tieto nevýhody sú odstránené pri spôsobe úpravy trietylén-glykolu pre injekčné roztoky podľa vynálezu, ktorého podstatou je, že trietylén-glykol s obsahom peroxidických látok do 200 mmol l⁻¹, redukujúcich látok do 2 mmol l⁻¹ a s aciditou do 0,40 mmol l⁻¹ sa zmieša s 2,6-di-terc.butyl-4-metylfenolom v množstve 0,02–0,06 % hmot. a z tejto zmesi sa v tenkom stieranom filme s hrúbkou 0,03–0,15 mm pri teplote 70–80 °C a tlaku 1–20 Pa oddestiluje predná frakcia v množstve 3–15 % z nástreku a pri teplote 80–95 °C a tlaku 1–20 Pa sa oddestiluje hlavná destilátová frakcia v množstve 70–90 % z nástreku.

Spôsob úpravy trietylén-glykolu pre injekčné roztoky podľa vynálezu má niekoľko výhod. Využitie šetrnej destilačnej metódy molekulovej destilácie so stieraným filmom v krátkocestnej odparke podstatne eliminuje možnosti oxidačného narušenia trietylén-glykolu na minimum. Súvisí to jednak s výrazným znížením pracovnej teploty v dôsledku rapídneho zníženia tlaku neskondenzovaných plynov v odparke na úroveň 10^0 až 10^1 Pa, jednak s krátkou dobou expozície destilovanej kvapaliny účinku zvýšených teplôt na 5–50 s pri jej distribúcii do tenkého stieraného filmu na odparnom valci odparky. Krátkocestné usporiadanie destilačného priestoru so vzdialenosťou odparovač – kondenzátor 10–50 mm umožňuje destiláciu bez významných tlakových gradientov v zariadení, čo znamená ďalšie zní-

ženie pracovnej teploty vo filme destilovanej kvapaliny. S hlbokým znížením tlaku neskondenzovateľných plynov súvisí aj príslušné zníženie parciálneho tlaku kyslíka, čo je rovnako významným faktorom, obmedzujúcim rozvinutie oxidačných pochodov. Hlavnou výhodou však je skutočnosť, že postupom podľa vynálezu je možné zabezpečiť ochranu trietylén-glykolu pomocou antioxidantu počas celého destilačného procesu, a to v kvapalnej fáze destilovanej kvapaliny na odparnej ploche, v parnej fáze v destilačnom priestore a tiež v kondenzovanej kvapalnej fáze na chladiacej ploche odparky. Je to umožnené tým, že pri daných teplotných a tlakových pomeroch destilácie majú použitý antioxidant 2,6-di-terc.butyl-4-metylfenol i trietylén-glykol blízke rýchlosti odparovania a destilujú spoločne. Takto získaný trietylén-glykol vykazuje nízky obsah peroxidických i redukujúcich látok a nízku aciditu, pričom nízke hodnoty uvedených parametrov sa udržiavajú dlhodobo. V prípade, že východiskový trietylén-glykol nedosahuje predpísané parametre, môže sa s výhodou postupovať tak, že trietylén-glykol pre prípravu zmesi s antioxidantom sa pred zmiešaním spracuje šetrnou destiláciou na molekulovej odparke so stieraným filmom, pričom sa na ďalšie spracovanie použije stredná frakcia. Takáto výhodná kombinácia dvoch destilácií na molekulovej odparke zabezpečí prípravu trietylén-glykolu s vysokou oxidačnou stabilitou. Na zamedzenie oxidácie potom stačí minimálne množstvo antioxidantu. Na úpravu trietylén-glykolu podľa vynálezu je možné výhodne použiť kontinuálnu molekulovú odparku so stieraným filmom jednostupňovú podľa čs. AO 204 444, alebo viacstupňovú podľa čs. AO 181 054.

V trietylén-glykole s obsahom peroxidických látok do 200 mmol l⁻¹, redukujúcich látok do 2 mmol l⁻¹ a s aciditou do 0,40 mmol l⁻¹ sa rozpustí 2,6-di-terc.butyl-4-metylfenol v množstve 0,02–0,06 % hmot. Zmes sa kontinuálne dávkuje na krátkocestnú odparku so stieraným filmom, pričom rýchlosť nástreku a pomery stierania sa volia vhodne tak, aby hrúbka filmu sa pohybovala medzi 0,03–0,15 mm a priemerná doba pobytu na odparnej ploche bola 5 až 50 s. Pri teplote 70–80 °C a tlaku 1–20 Pa sa odoberie predná frakcia v množstve 3–15 % z nástreku. Pri teplote 80–95 °C a tlaku 1–20 Pa sa potom získa hlavná destilátová frakcia v množstve 70–90 % z nástreku, ktorú tvorí čistý trietylén-glykol s obsahom peroxidických látok do 25 mmol l⁻¹, redukujúcich látok do 0,30 mmol l⁻¹ a s aciditou do 0,20 mmol l⁻¹, pričom acidita pri teste oxidačnej stability uzavretej vzorky pri 37 °C po 70 dňoch sa nezvyší nad 0,5 mmol l⁻¹. Prítomnosť antioxidantu v hlavnej destilátovej frakcii je možné dokázať metódou EPR spektroskopie tak, že antioxi-

dant sa pomocou PbO_2 prevedie na svoj stabilný radikál. Z plochy EPR signálu sa stanoví obsah antioxidantu v hlavnej destilátovej frakcii relatívne voči analogickému signálu stabilného radikálu antioxidantu v nástreku. Hlavná destilátová frakcia obsahuje asi polovičné množstvo antioxidantu vzhľadom k množstvu antioxidantu v nástreku. Ak východiskový trietylénglykol nemá požadovanú kvalitu a nedosahuje predpísané parametre, musí sa predbežne destilačne upraviť, s výhodou molekulovou destiláciou na krátkocestnej odparke so stieraným filmom dvojstupňovo. V prvom stupni pri teplote 70–80 °C a tlaku 1–20 Pa sa odoberie predná frakcia v množstve 3–15 % z nástreku a v druhom stupni druhá destilátová frakcia v množstve 70–90 % z nástreku pri teplote 80–95 °C a tlaku 1–20 Pa.

Príklad 1

Trietylénglykol s obsahom peroxidických látok 60,2 mmol l^{-1} , stanovených spektrofotometricky s N,N-dimetyl-p-fenyléndiamíni-umdichloridom pri 550 nm, s obsahom redukujúcich látok 0,50 mmol l^{-1} , stanovených spektrofotometricky s tetrazolovou modrou pri 525 nm, a s aciditou 0,16 mmol l^{-1} , stanovenou potenciometrickou titráciou s NaOH, sa zmiešal s 2,6-diterc.butyl-4-metylphenolom v množstve 0,05 % hmot. a po rozpustení sa dávkoval na krátkocestnú odparku so stieraným filmom so vzdialenosťou odparovač – kondenzátor 20 mm s priemernou hrúbkou filmu 0,10 mm s priemernou dobou pobytu na odparnej ploche 11 s. Pri teplote 75 °C a tlaku 10 Pa sa získala predná frakcia v množstve 9 % z ná-

streku. Pri teplote 88 °C a tlaku 8 Pa sa získala hlavná destilátová frakcia v množstve 81 % z nástreku, v ktorej sa po vyhodnotení EPR spektra stanovilo 0,022 % hmot. antioxidantu. Obsah peroxidických látok bol 20,7 mmol l^{-1} , obsah redukujúcich látok 0,29 mmol l^{-1} a acidita 0,14 mmol l^{-1} . Po teste oxidačnej stability uzavretej vzorky pri 37 °C po 70 dňoch sa acidita zvýšila na 0,28 mmol l^{-1} zatiaľ čo u východiskového nedestilovaného trietylénglykolu bez antioxidantu z pôvodných 0,16 mmol l^{-1} sa zvýšila na 7,29 mmol l^{-1} a u východiskového nedestilovaného trietylénglykolu s 0,05 % hmot. antioxidantu sa zvýšila na 0,82 mmol l^{-1} .

Príklad 2

Trietylénglykol s obsahom peroxidických látok 60,2 mmol l^{-1} , redukujúcich látok 0,50 mmol l^{-1} a s aciditou 0,16 mmol l^{-1} sa v krátkocestnej odparke so stieraným filmom so vzdialenosťou odparovač – kondenzátor 20 mm s priemernou hrúbkou filmu 0,10 mm s priemernou dobou pobytu na odparnej ploche 11 s vyhriat na teplotu 75 °C pri tlaku 12 Pa, pričom sa získala predná frakcia v množstve 6 % z nástreku. Pri teplote 90 stupňov Celzia a tlaku 8 Pa sa potom získala druhá destilátová frakcia v množstve 82 % z nástreku s nasledujúcimi parametrami: obsah peroxidických látok 36,4 mmol l^{-1} , obsah redukujúcich látok 0,29 mmol l^{-1} , acidita 0,10 mmol l^{-1} , acidita vzorky po teste oxidačnej stability v uzavretej nádobe pri 37 °C po 70 dňoch 2,72 mmol l^{-1} , zatiaľ čo acidita pôvodnej nedestilovanej vzorky pri podobnom teste bola 7,29 mmol l^{-1} .

PREDMET VYNÁLEZU

1. Spôsob úpravy trietylénglykolu pre injekčné roztoky, vyznačujúci sa tým, že trietylénglykol s obsahom peroxidických látok do 200 mmol l^{-1} , redukujúcich látok do 2 mmol l^{-1} a s aciditou do 0,40 mmol l^{-1} sa zmieša s 2,6-diterc.butyl-4-metylphenolom v množstve 0,02–0,06 % hmot. a z tejto zmesi sa v tenkom stieranom filme s hrúbkou 0,03–0,15 mm pri teplote 70–80 °C a tlaku 1–20 Pa oddestiluje predná frakcia v množstve 3–15 % z nástreku a pri teplote 80–95 °C a tlaku 1–20 Pa sa oddestiluje hlavná destilátová frakcia v množstve 70 až 90 % z nástreku.

2. Spôsob podľa bodu 1, vyznačujúci sa tým, že na prípravu zmesi trietylénglykolu a 2,6-diterc.butyl-4-metylphenolu sa použije trietylénglykol, získaný destiláciou z tenkého stieraného filmu na krátkocestnej odparke ako druhá destilátová frakcia v množstve 70–90 % z nástreku pri teplote 80–95 stupňov Celzia a tlaku 1–20 Pa po odbere prednej frakcie v množstve 3–15 % z nástreku pri teplote 70–80 °C a tlaku 1–20 Pa.