

ČESKOSLOVENSKÁ
SOCIALISTICKÁ
REPUBLIKA
(19)



FEDERÁLNÍ ÚŘAD
PRO VYNÁLEZY

POPIS VYNÁLEZU

K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

268 944

(21) PV 3179-87.P
(22) Přihlášeno 05 05 87

(40) Zveřejněno 12 09 89
(45) Vydáno 04 09 90

(11)

(13) B1

(51) Int. Cl.⁴
A 61 K 31/18

(75)
Autor vynálezu

BÁRTLOVÁ VĚRA ing.,
ŠIMON JAN ing.,
TAUFMANN PETR ing., PRAHA

(54)

Způsob izolace chlortalidonu a metipranololu vedle sebe z pevného odpadu

(57) Chlortalidon a metipranolol jsou účinné látky léčiva proti hypertenzi. Řešení se týká jejich izolace z odpadu při výrobě pevné lékové formy. Metoda je založena na extrakci odpadu vhodným organickým rozpouštědlem. Extrakt se zahustí, přidá se toluen, čímž vykrystaluje chlortalidon, který se odfiltruje, filtrát se znovu zahustí, přidá se benzin nebo hexan, odparek se rozpustí a po ochlazení vykrystaluje metipranolol. Oba surové produkty se přečistí krystalizací a jsou přímo použitelné pro přípravu žádaného léku.

Vynález se týká způsobu izolace chlortalidonu a metipranololu vedle sebe z pevného odpadu při výrobě antihypertenzního léčiva, obsahujícího účinné látky a granulační a tabletovací přísady.

Chlortalidon, chemicky 2-chlor-5-(8,3-dihydro-1-hydroxy-3-oxo-1H-isoindol-1-yl)benzensulfonamid, a metipranolol, chemicky 4-(2-hydroxy-3-(1-methylethylamino)propoxy)-2,3,6-trimethylfenol-1-acetát, jsou účinné substance při výrobě uvedeného léčiva, jehož výroba stále stoupá, přitom cena uvedených substancí je vysoká, takže úspora surovin má velký význam.

V literatuře nebyl popsán způsob izolace těchto látek vedle sebe ze složitých směsí, které se používají zejména při výrobě pevné lékové formy. Vzniklý odpad se bez dalšího zpracování znehodnocoval, takže na výrobu nových tablet se musely od základu vždy použít nové suroviny. To vedlo a vede k vysokým výrobním nákladům a vysoké ceně již připraveného léku, jehož spotřeba v celosvětovém měřítku stoupá.

Uvedené nevýhody současného stavu odstraňuje způsob izolace chlortalidonu a metipranololu vedle sebe z pevného odpadu při výrobě antihypertenzního léčiva, obsahujícího účinné látky a granulační a tabletovací přísady, podle vynálezu, jehož podstata spočívá v tom, že se pevný odpad extrahuje organickým rozpouštědlem při teplotě 60 až 80 °C, potom se zfiltruje, filtrát se odpaří, k odparku se při teplotě 30 až 40 °C přidá toluen, z kterého vykrystaluje surový chlortalidon. Po jeho oddělení se filtrát zahustí, odparek se rozpustí v benzínu nebo hexanu při teplotě 50 až 60 °C, potom se po ochlazení roztoku na 0 až 5 °C vykrystalovaný surový metipranolol oddělí.

Způsob podle vynálezu se pevný odpad extrahuje acetonem, ethylacetátem, isopropanolem, ethanolem nebo methanolem.

Způsob podle vynálezu se dále výhodně provádí tak, že se surový chlortalidon rozpustí v organickém rozpouštědle výše uvedeném při teplotě 60 až 80 °C, potom se k čirému filtrátu přidá benzín nebo voda do vytvoření zákalu, potom při teplotě 0 až 5 °C vykrystaluje čistý chlortalidon, který se izoluje.

Způsob podle vynálezu se provádí dále tak, že se surový metipranolol rozpustí v organickém rozpouštědle typu hexan, benzín nebo petrolether při teplotě 50 až 60 °C, při které se roztok zfiltruje. Z filtrátu vykrystalovaný čistý metipranolol při teplotě 0 až 5 °C se izoluje.

Na základě rozdílných rozpustností účinných složek uvedeného léčiva v některých organických rozpouštědlech se autorům vynálezu podařilo vyizolovat účinné látky z odpadu, který se skládá celkově asi z deseti komponent a vrátit je tak zpět do výroby.

Při extrakci odpadu je nejvýhodnější použít aceton a ethylacetát, s menšími výtežky isopropanol, ethanol a methanol. Extrakce odpadu byla prováděna při teplotách 60 až 80 °C po dobu 1 až 2 h. Potom se provede separace extraktu od balastních látek filtrací a filtrát byl odpařen do sucha. Vzniklý částečně krystalický odparek obsahuje obě účinné složky. K této směsi se přidal toluen, ve kterém je rozpustný pouze metipranolol a chlortalidon se vyloučí jako bílý krystalický prášek, který se po zfiltrování promyje toluenem. Filtrát po odstranění chlortalidonu se odpařil do sucha, odparek se rozpustil za varu v benzínu a po ochlazení roztoku na 0 až 5 °C se vykrystalovaný surový metipranolol oddělil a promyl benzínem. Obě surové účinné složky je třeba přečistit krystalizací. Pro metipranolol je vhodné použít ke krystalizaci benzín, hexan nebo petrolether, pro chlortalidon kombinace methanolu, ethanolu,

isopropanolu, ethylacetátu s benzinem, hexanem nebo vodou. Krystalizace se prováděla tak, že se surová účinná látka rozpustila při 60 až 80 °C v uvedeném rozpouštědle, při této teplotě se roztok zfiltraval přes azbestocelulózový filtr potažený vrstvou křemeliny a aktivního uhlí. V případě metipranololu se roztok za míchání při teplotě 0 až 5 °C přivedl ke krystalizaci, u chlortalidonu bylo do filtrátu přidáno druhé rozpouštědlo do vytvoření trvalého zákalu a potom byl roztok za míchání ponechán krystalovat při teplotě 0 až 5 °C. Po zfiltrování se čistá účinná látka promyla příslušným rozpouštědlem a byla sušena 24 h při teplotě 40 až 50 °C. Kvalita takto získaných účinných látek zcela odpovídá příslušným normám a výtěžek dosahuje u obou komponent 70 až 80 % teorie.

Autorům vynálezu se podařilo výrazně zhodnotit pevný odpad při výrobě žádaného léčiva, a tak uspořit drahé suroviny i energii. Tím došlo k zefektivnění celé výroby antihypertenzního léku.

Následující příklady provedení způsob podle vynálezu pouze dokládají, ale neomezuji.

Příklad 1

50 g pevné lékové formy bylo extrahováno 250 ml acetonu při teplotě varu rozpouštědla po dobu 1 h. Extrakt byl za horka odfiltrován od pevné fáze, která byla promyta 20 ml acetonu a je odpadem. Z roztoku byl odpařen veškerý aceton a vznikl částečně krystalický odparek, vážící 16,2 g. K odparku bylo přidáno 50 ml toluenu a roztok byl při teplotě 30 až 40 °C míchán 20 min. Po této době byl odfiltrován na nuči bílý krystalický produkt, surový chlortalidon, kterého bylo získáno 6,8 g. Z filtrátu byl odpařen toluen a k odparku vážícímu 9,2 g bylo přidáno 40 ml benzínu. Pevná látka byla rozpuštěna při teplotě 50 až 60 °C a ponechána krystalovat za míchání při teplotě 0 až 5 °C. Po 0,5 h byl získán bílý krystalický produkt, který byl odfiltrován na nuči. Bylo získáno 6,1 g surového metipranololu. Oba surové produkty je třeba dále čistit krystalizací: 6,8 g surového chlortalidonu bylo rozpuštěno při teplotě 70 až 75 °C v 50 ml ethanolu, roztok byl při této teplotě zfiltrován přes azbestocelulózový filtr, potažený vrstvou křemeliny a aktivního uhlí. K čirému filtrátu bylo přidáno 15 ml benzínu do vytvoření zákalu v roztoku a směs byla ponechána 20 h krystalovat při teplotě 0 až 5 °C. Vzniklé bílé krystalky byly odsáty na nuči, promyty 10 ml ethanolu a ponechány sušit 3 h při teplotě 50 °C. Bylo získáno 6,2 g čistého chlortalidonu, výtěžek 84,6 %. 6,1 g surového metipranololu bylo rozpuštěno v 25 ml benzínu při teplotě 50 až 60 °C, roztok byl za horka zfiltrován přes azbestocelulózový filtr, potažený vrstvou křemeliny a aktivního uhlí. Filtrát byl ponechán krystalovat 2 h při teplotě 0 až 5 °C. Vzniklé krystalky byly odfiltrovány na nuči, promyty 10 ml benzínu a sušeny 3 h při teplotě 50 °C. Bylo získáno 5,6 g čistého metipranololu, výtěžek 77,2 %.

Příklad 2

50 g odpaního granulátu bylo extrahováno 300 ml ethylacetátu při teplotě 60 až 70 °C po dobu 2 h. Extrakt byl při této teplotě odfiltrován od pevné fáze, která byla promyta 50 ml horkého ethylacetátu. Z filtrátu bylo odpařeno rozpouštědlo a vznikl bílý krystalický odparek, který vážil 14,2 g. K odparku bylo přidáno 50 ml toluenu a roztok byl při teplotě 30 až 40 °C míchán 20 minut. Po této době byl na nuči odfiltrován bílý krystalický produkt, surový chlortalidon, kterého bylo získáno 5,8 g. Z filtrátu byl odpařen toluen a k 8,0 g odparku bylo přidáno 40 ml hexanu. Pevná látka byla rozpuštěna při 50 až 60 °C a ponechána krystalovat za míchání při teplotě 0 až 5 °C. Po 0,5 h byl získán bílý krystalický produkt, který byl odfiltrován na nuči.

Bylo získáno 6,4 g surového metipranololu. Oba takto získané produkty byly dále čištěny krystalizací: 5,8 g surového chlortalidonu bylo rozpuštěno za varu v 60 ml methanolu. Rotok byl zfiltrován přes papírový filtr potažený vrstvou křemeliny a aktivního uhlí. K čirému roztoku bylo za míchání a chlazení přidáno 150 ml destilované vody. Směs se zakalila a při dalším postupném chlazení na 0 až 5 °C vykrystaloval čistý produkt. Po odfiltrování byl produkt promyt 30 ml vody a sušen 3 h při teplotě 50 °C. Bylo získáno 5,25 g čistého chlortalidonu, výtěžek 71,6 %. 6,4 g surového metipranololu bylo rozpuštěno ve 40 ml petroletheru a za horka bylo přefiltrováno přes vrstvu křemeliny a aktivního uhlí. Filtrát krystaloval při teplotě 0 až 5 °C po dobu 2 h. Vzniklé krystaly byly odsáty a promyty 10 ml petroletheru. Po usušení 3 h při 50 °C bylo získáno 5,1 g čistého metipranololu, výtěžek 70,3 %.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob izolace chlortalidonu a metipranololu vedle sebe z pevného odpadu při výrobě antihypertenzního léčiva, obsahujícího uvedenou účinnou látku a tabletovací a granulační přísady, vyznačující se tím, že se pevný odpad extrahuje organickým rozpouštědlem při teplotě 60 až 80 °C, potom se zfiltruje, filtrát se odpaří, k odparu se při 30 až 40 °C přidá toluen, z kterého vykrystaluje surový chlortalidon, po jehož oddělení se filtrát zahustí, odparek se rozpustí v benzínu nebo hexanu při teplotě 50 až 60 °C, potom se po ochlazení roztoku na 0 až 5 °C vykrystalovaný surový metipranolol oddělí.
2. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se pevný odpad extrahuje acetonem, ethylacetátem, isopropanolem, ethanolom nebo methanolem.
3. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se surový chlortalidon rozpustí ve výše uvedeném organickém rozpouštědle při teplotě 60 až 80 °C, potom se k čirému filtrátu přidá benzin nebo voda do vytvoření zákalu, potom při teplotě 0 až 5 °C vykrystaluje čistý chlortalidon, který se izoluje.
4. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se surový metipranolol rozpustí v organickém rozpouštědle typu hexan, benzin nebo petrolether při teplotě 50 až 60 °C, při které se vzniklý roztok zfiltruje, potom z filtrátu při teplotě 0 až 5 °C vykrystaluje čistý metipranolol, který se izoluje.