



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU

K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

200 079

(11) (B1)

(61)

(23) Výstavní priorita
(22) Přihlášeno 09.10 78
(21) PV 6554-78

(51) Int. Cl.

G 07 C 101/54

(40) Zveřejněno 30 11 79
(45) Vydáno 01 10 82

(73)

Autor vynálezu KVIS FRANTIŠEK ing., PRAHA

(54) Způsob čištění kyseliny N,N'-adipoyl-bis/2,4,6-trijod-3-aminobenzoové/

1

Vynález se týká způsobu čištění kyseliny N,N'-adipoyl-bis/2,4,6-trijod-3-aminobenzoové/, významné kontrastní látky/H. Proewe se sp., Ser. 87, 651, 1954; americký patent č. 2657233; britský patent č. 748786/, vyráběné pod různými obchodními názvy, aplikované většinou ve formě 50% vodného roztoku N-methylglukaminové soli injekčně při rentgenografii žlučníku a žlučových cest. Proto jsou kladeny na kvalitu výchozí substance mimořádně přísné požadavky.

Při syntéze kyseliny N,N'-adipoyl-bis/2,4,6-trijod-3-aminobenzoové/ se většinou vychází z reaktivního halogenidu kyseliny adipové /chloridu/, který v hydrofobním prostředí, jako jsou aromáty, například benzen, toluen nebo chlorbenzen, reaguje zvolna s kyselinou 2,4,6-trijodaminobenzoovou. Stálým problémem uvedené kontrastní látky je stabilita injekčního roztoku a jeho zabarvení, které se mění s podmínkami přípravy.

Komplikace v tomto smyslu mohou vznikat jednak již při syntéze substance, jednak při výrobě injekčního roztoku.

Při kondenzaci, která probíhá zvolna během až 24 hodin, vzniká celá paleta vedlejších reakčních zplodin, jejichž původ je možno hledat na jedné straně v nečistotách vnesených spolu se základními komponentami reakce, na druhé straně jsou podmíněny i jejím průběhem. Výchozí kyselina 2,4,6-trijod-3-aminobenzoová bývá proměnlivé kvality. Při její výrobě vznikají kyseliny níže jodované, pravděpodobně mono a diiodderiváty a dále látky silně barevné, jejichž původ je ve změnách na aminoskupině výchozí 3-aminobenzoové kyseliny.

Tato kyselina, jako většina látek s volnou aromatickou aminoskupinou, je velice citlivá na vlivy prostředí/redox systémy, světlo atd./.. Rovněž používaný chlorid kyseliny adipové, připravovaný pomocí různých chloračních činidel, například chloridu fosforečného a fosforitého, thionylchloridu nebo fosgenu /Etaix, A.Ch. /7/, 9, 369; W. Borsche, Ber. 45, 3715, 1912; 44, 3185, 1911; Triebs, Ber. 85, 611, 1952; Chem. Abstr. 51, 5831, 1957/, je nositelem barevných změn, jejichž původ spočívá ve zbytcích chloračních činidel, která se mohou účastnit vedlejších reakcí. Výsledkem reakce kyseliny 2,4,6-trijod-3-aminobenzoové s chloridem kyseliny adipové je potom řada látek, které při chromatografii na tenké vrstvě poskytují 10 až 16 stop, podle citlivosti použitých chromatografických desek. Měkteré z nich se podařilo izolovat a identifikovat jako mono- nebo polysubstituované aminobenzoové kyseliny, popřípadě i diaminoderiváty, s více atomy jodu. Kůzně vysoké koncentrace těchto látek jsou příčinou barevných změn u vyrobené speciality, pokud nečistoty nebyly předem dostatečně odstraněny. Jednou z příčin nežádoucích barevných změn u injekčních roztoků jsou blíže neidentifikované deriváty aminoskupiny, a to buď volné, nebo i amidicky vázané na zbytek adipové kyseliny. Podle amerického lékopisu č. 15 je nařizována zkouška tzv. volných aminů, jejichž interakcí se vzdušným kyslíkem a jodem z aromatické části molekuly začíná rozkladný pochod, jehož výsledkem je zbarvení injekčního roztoku. Avšak i ty substance, které neobsahují volné aminoskupiny v tak významném množství, aby mohly být iniciátorem rozkladných změn, mění v injekčním roztoku barvu. Pravděpodobně jde o posměnění aminoskupiny ve výchozí kyselině 2,4,6-trijod-3-aminobenzoové a interakci takto postižených látek s chloridem kyseliny adipové.

Dosavadní způsob čištění kyseliny N,N'-adipoyl-bis-/2,4,6-trijod-3-aminobenzoové/ spočíval v rozpouštění substance ve formě sodné soli asi v 50% vodném methanolu, filtrací roztoku přes aktivní materiál a zpětném uvolnění kyseliny z filtrátu za teploty 50 až 60 °C okyselením minerální kyselinou, spravidla chlorovodíkovou. Tato operace se opakovala tak dlouho, až injekční roztok, připravený ze substance pokládané za vyhovující, odpovídal analytickému standardu. Tím způsobem se dařilo sice odstraňovat ze surové substance nečistoty o nižší molekulové hmotnosti, avšak nečistoty na bázi barevných sloučenin vzniklých interakcemi na amidodusíku, jež mají zhruba stejnou molekulovou hmotnost jako vlastní substance, byly popsanou operací postiženy jen minimálně. Kvalita injekčních roztoků připravovaných z takto čištěné substance nevyhovovala požadavkům při terapeutické aplikaci, zejména z hlediska zbarvení, a to již po poměrně krátké době skladování.

Uvedené nedostatky odstraňuje způsob čištění kyseliny N,N'-adipové-bis-/2,4,6-trijod-3-aminobenzoové/ ve formě její sodné soli, připravené z kyseliny a vodného roztoku hydroxidu sodného, předčištěné srážením do standardního chromatografického obrazu substance, podle vynálezu, jehož podstata spočívá v tom, že se z 2^v až 30% roztoku sodné soli přidávkou pevnéhohydrogenuhlíčitanu sodného vyloučí při teplotě 60 až 100 °C krystalická substance sodné soli, která se izoluje a se kterou se tato operace alespoň ještě jednou opakuje, načež se získaná substance rozpouští v objemovém 8 až 12násobku 25 až 30% vodného methanolu, vztaženo na hmotnost výchozí substance sodné soli, roztok se filtruje přes aktivní uhlí a z filtrátu se při teplotě 60 až 75 °C okyselením kyselinou octovou uvolní kyselina

N,N'-adipoyl-bis/2,4,6-trijod-3-aminobenzoová/, která se po vykrytalování izoluje.

Při provedení způsobu podle vynálezu se v první fázi čištění využívá příznivého efektu, kterého se dosahuje vysolováním substance sodné soli z jejích roztoků působením pevného hydrogenuhlčitanu sodného. V druhé fázi spočívá čištění v rozpouštění vedlejších reakčních produktů ve vodném methanolu, ve kterém jsou látky s nižší molekulovou hmotností částečně rozpustné, nikoli však sodná sůl. V další fázi se potom využívá sorpčních vlastností aktivního uhlí, které odstraňuje barevné a potenciálně barevné komponenty, jak bylo prokázáno chromatografií na tenké vrstvě. Způsob podle vynálezu se podařilo úspěšně aplikovat na substance získané z nevyhovujících injekčních roztoků, které nebylo obvyklým způsobem vyčistit, tj. podařilo se odstranit ty zdroje barevnosti, které jsou soustředěny na acylované aminogrupině a které dosud odolávaly standardnímu čistícímu procesu. Při aplikaci na substance připravené syntézou lze je získat tak čisté, že připravený injekční roztok vyhovuje všem požadavkům.

Bližší požadavky jsou patrné z příkladu provedení :

100 g kyseliny N,N'-adipoyl-bis/2,4,6-trijod-3-aminobenzoové/ se mísí s 300 ml vody a za míchání při teplotě místnosti se přidávkem 50% vodného roztoku hydroxidu sodného připraví roztok její sodné soli s hodnotou pH nejvýše 8. Tento roztok se zvolna zahřívá a při teplotě 60 °C se přidá 40 g hydrogenuhlčitanu sodného. Teplota se dále zvýší na 83 až 95 °C a udržuje se po dobu 15 minut. Během této doby vykrytaluje sodná sůl. Suspenze krystalů se ochladí na teplotu místnosti, sodná sůl se odsaje, promyje ethanolem a vysuší při teplotě nejvýše 50 °C.

100 g suché sodné soli se rozpustí ve 300 ml vody a výše uvedený postup krystalizace se opakuje. Sodná sůl se vysuší při teplotě nejvýše 50 °C. Výtěžek = 85 až 96 % teoretického množství soli vzniklé z výchozí kyseliny, podle stupně její čistoty.

100 g získané sodné soli se rozpustí v 1 100 ml směsi methanolu s vodou /3:8/ a získaný roztok se zfiltruje přes vrstvu 10 g aktivního uhlí. Bezbarvý, čirý a jasný filtrát se zahřeje na 70 °C a za míchání se okyslí 5 500 ml kyseliny octové. Ochlazováním roztoku krystalizuje kyselina N,N'-adipoyl-bis/2,4,6-trijod-3-aminobenzoová/. Po ochlazení na -5 °C se látka odsaje a promyje destilovanou vodou. Suší se při teplotě nejvýše 50 °C. Výtěžek = 78 až 85 % teorie, vztaženo na výchozí kyselinu, podle stupně její čistoty.

Získaná látka je vysoce kvalitní, její chromatografický obraz má téměř jednotnou stopu.

P Ř E D M Ě T V Y N Á L E Z U

Způsob čištění kyseliny N,N'-adipoyl-bis /2,4,6-trijod-3-aminobenzoové/ ve formě její sodné soli, připravené z kyseliny a vodného roztoku hydroxidu sodného, předčištěné srážením do standardního chromatografického obrazu substance, vyznačující se tím, že se z 20 až 30% roztoku sodné soli přidávkem pevného hydrogenuhlčitanu sodného vyloučí při teplotě 60 až 100 °C krystalická substance sodné soli, která se izoluje a se kterou se tato operace alespoň ještě jednou opakuje, načež se získaná substance rozpouští v objemovém 8 až 12násobku 25 až 30% vodného methanolu, vztaženo na hmotnost výchozí substance sodné soli,

roztok se filtruje přes aktivní uhlí a z filtrátu se při teplotě 60 až 75 °C okyselením kyselinou octovou uvolní výchozí kyselina N,N'-adipoyl-bis/2,4,6-trijod-3-aminobenzoová/, která se po vykrystalování izoluje.