



(12) Wirtschaftspatent

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1 Patentgesetz

PATENTSCHRIFT

(19) **DD** (11) **237 309 A1**

4(51) C 07 C 59/01
C 07 C 51/42
C 07 C 51/41

AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21)	WP C 07 C / 276 372 4	(22)	15.05.85	(44)	09.07.86
------	-----------------------	------	----------	------	----------

(71)	VEB Berlin-Chemie, 1199 Berlin, Glienicker Weg 125, DD
(72)	Brandt, Wolfgang, Dipl.-Chem.; Bünnig, Rüdiger, Dr. rer. nat. Dipl.-Chem.; Wittstock, Dieter, DD

(54) Verfahren zur Herstellung eines lagerstabilen Natriumsalzes der Gamma-Hydroxybuttersäure

(57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung eines lagerstabilen Natriumsalzes der γ -Hydroxybuttersäure mit hoher Reinheit und Klarlöslichkeit aus γ -Butyrolacton und Natriumhydroxid zur Verwendung als Pharmakon. Die hohe Lagerstabilität, Reinheit und Klarlöslichkeit werden durch Entzug des nicht umgesetzten γ -Butyrolactons bis auf einen Gehalt 0,05 % unter vermindertem Druck und erhöhter Temperatur.

Erfindungsanspruch:

1. Verfahren zur Herstellung eines lagerstabilen Natriumsalzes der γ -Hydroxybuttersäure mit hoher Reinheit und Klarlöslichkeit, die aus γ -Butyrolacton und Natriumhydroxid hergestellt wurde, **dadurch gekennzeichnet**, daß dem frisch hergestellten Natriumsalz der γ -Hydroxybuttersäure mit hoher Reinheit und Klarlöslichkeit nicht umgesetztes γ -Butyrolacton bis auf einen Gehalt 0,05% unter vermindertem Druck und bei erhöhter Temperatur entzogen wird.
2. Verfahren nach Punkt 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Entfernung des γ -Butyrolactons bei Temperaturen von 80–95°C, vorzugsweise bei 85°C, erfolgt.

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung eines lagerstabilen Natriumsalzes der γ -Hydroxybuttersäure mit hoher Reinheit und Klarlöslichkeit als Feststoff, wodurch die Applikation in Tablettenform einzeln oder kombiniert mit anderen Wirkstoffen ermöglicht wird.

Als Pharmazeutikum ist das Natriumsalz der γ -Hydroxybuttersäure deshalb von Interesse, weil es sich im Gegensatz zu vielen anderen chemischen Präparaten um einen körpereigenen Stoff handelt. Es besteht ein großer Bedarf an diesem Wirkstoff, insbesondere als Schlaf- und Beruhigungsmittel, weil praktisch alle bekannten Schlaf- und Beruhigungsmittel bei Daueranwendung mit großen Neben- und unliebsamen Nachwirkungen verbunden sind.

Charakteristik der bekannten technischen Lösungen

Technische Lösungen zur Erhöhung der Lagerstabilität und Haltbarkeit des Natriumsalzes der γ -Hydroxybuttersäure von hoher Reinheit und Klarlöslichkeit sind nicht bekannt.

Im US-Patent 3041619 wird nur die Herstellung des Natriumsalzes der γ -Hydroxybuttersäure beschrieben. Ein Nachteil dieses Verfahrens liegt in der schlechten Qualität des Produktes (Fp: 135–140°C).

Die schwierige Abtrennung der Nebenprodukte erfolgt dann nur auf dem Weg unrationeller Kristallisationsvorgänge, um ein optimal reines Natriumsalz der γ -Hydroxybuttersäure zu erhalten. Die Haltbarkeit und Lagerstabilität der γ -Hydroxybuttersäure hoher Reinheit und Klarlöslichkeit ist begrenzt und erfordert deshalb eine sofortige Verarbeitung. Diese erfolgt zu handelsüblicher Ampullenware.

In einem Protokoll über einen Kongreß wird deshalb auch vorgeschlagen, auf andere Derivate der γ -Hydroxybuttersäure auszuweichen. (Anästhesiologie und Wiederbelebung 1973, 68, 43–46). Im Patent DE 3049869 A 1 wird ebenfalls auf die schwierige Herstellung und Handhabung des Natriumsalzes der γ -Hydroxybuttersäure hingewiesen und die Arbeit auf die Herstellung der Calcium- und Magnesiumsalze der γ -Hydroxybuttersäure konzentriert.

In den spanischen Patenten 302338 und 323529 versucht man, die schwierige, unrationelle Herstellung, Handhabung und Haltbarkeit des Natriumsalzes der γ -Hydroxybuttersäure dadurch zu umgehen, daß man eine 20%ige wäßrige, gepufferte Lösung des Natriumsalzes der γ -Hydroxybuttersäure herstellt.

Die Umsetzung des γ -Butyrolactons mit bis zu äquivalenten Mengen Natriumhydroxid führt zu einem Natriumsalz der γ -Hydroxybuttersäure, das entweder über unrationelle Kristallisationsvorgänge oder direkt aus dem Verfahren in hoher Reinheit und Klarlöslichkeit überführt wird.

Nachteile der Verfahren liegen in der Unbeständigkeit des Natriumsalzes der γ -Hydroxybuttersäure hoher Reinheit und Klarlöslichkeit, welches sich nach kurzer Zeit u. a. mit Trübstoffen anreichert, keine Klarlöslichkeit mehr garantiert und für den Einsatz in der pharmazeutischen Industrie dann nicht mehr in Frage kommt. Angesichts dieser Tatsache war es unumgänglich, das Natriumsalz der γ -Hydroxybuttersäure nach seiner Herstellung sofort zu verarbeiten, vorrangig zu einer 20%igen wäßrigen Lösung.

Ziel der Erfindung

Das Ziel der Erfindung besteht in der Bereitstellung eines Verfahrens, um die Lagerstabilität und Haltbarkeit des Natriumsalzes der γ -Hydroxybuttersäure in hoher Reinheit und Klarlöslichkeit bedeutend zu erhöhen.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, ein Verfahren bereitzustellen, das die Lagerstabilität und Haltbarkeit des reinen und klarlöslichen Natriumsalzes der γ -Hydroxybuttersäure als Feststoff beträchtlich erhöht und dadurch neue Applikationsformen ermöglicht.

Erfindungsgemäß wird das dadurch erreicht, daß dem Natriumsalz der γ -Hydroxybuttersäure in hoher Reinheit und Klarlöslichkeit das noch anhaftende γ -Butyrolacton bis auf Spuren in an sich bekannter Weise bei erhöhter Temperatur und unter vermindertem Druck entzogen wird.

Es hat sich überraschend gezeigt, daß das Absenken des anhaftenden und physiologisch unbedenklichen Anteils von 0,2% γ -Butyrolacton auf 0,05% ausreichend ist, um die Lagerstabilität der kristallinen Substanz erheblich zu erhöhen. Das erfindungsgemäß hergestellte Natriumsalz der γ -Hydroxybuttersäure hat einen konstanten Schmelzpunkt von 146,5°C, einen γ -Butyrolactongehalt von 0,05%, ist in Wasser klar löslich und mindestens 1 Jahr lagerstabil. Es kann nach dieser Zeit noch zur Ampullenware weiterverarbeitet, aber auch mit Tablettenhilfsstoffen bzw. mit anderen Wirkstoffen kombiniert gepreßt bzw. dragiert werden. Durch die errungene größere Lagerstabilität und Haltbarkeit ist es nicht mehr nötig, das isolierte und klarlösliche Natriumsalz der γ -Hydroxybuttersäure sofort zu verarbeiten.

Ausführungsbeispiel

Die Erfindung soll anhand von Beispielen erläutert werden, die jedoch keinerlei Einschränkung des Erfindungsbereiches bedeuten.

1. In 344 g γ -Butyrolacton wird unter Rühren eine vorbereitete methanolische Natriumhydroxidlösung (1 280 ml Methanol, 157 g Natriumhydroxid) zugeführt. Die Zugabe der methanolischen Natriumhydroxidlösung wird bei einer Temperatur von 40°C innerhalb 3–7 Stunden in an sich bekannter Weise so geregelt dosiert, daß ein Potential von 700 mV nicht überschritten werden darf. Nach Beendigung der Reaktionszeit wird noch 3 Stunden nachgerührt. Der ausgefallene Niederschlag wird isoliert, mit Alkohol gewaschen und getrocknet. Im Rotationsdünnschichtverdampfer wird nun bei Temperaturen von 80–95°C, vorzugsweise bei 85°C und vermindertem Druck das Salz solange behandelt (ca. 15 h), bis das nicht umgesetzte γ -Butyrolacton bis auf einen Gehalt 0,05% entfernt wurde. Die Ausbeute beträgt 218 g (Fp: 147°C). Das Produkt ist das lagerstabile Natriumsalz der γ -Hydroxybuttersäure in hoher Reinheit, welches in Wasser klar löslich ist und einen γ -Butyrolactongehalt von 0,05% besitzt. Von den 900 ml der anfallenden methanolischen Filtratlösung werden 450 ml Methanol abdestilliert. Der ausgefallene Niederschlag wird isoliert, mit Alkohol gewaschen und getrocknet. Im Rotationsdünnschichtverdampfer wird bei einer Temperatur von 85°C und vermindertem Druck das Salz solange behandelt, bis das nicht umgesetzte γ -Butyrolacton bis auf einen Gehalt 0,05% entfernt wurde. Die Ausbeute beträgt ca. 110 g, (Fp: 146,5°C, γ -Butyrolactongehalt 0,05%).
Das Produkt ist ebenfalls das lagerstabile Natriumsalz der γ -Hydroxybuttersäure in hoher Reinheit, welches in Wasser klar löslich ist und ohne weitere Reinigungsoperationen der pharmazeutischen Industrie zugeführt werden kann.
2. In 172 g γ -Butyrolacton wird unter Rühren eine vorbereitete wäßrige methanolische Natriumhydroxidlösung (80 g Natriumhydroxid, 640 ml Methanol, 5 ml Wasser) eingeleitet. Die Zugabe der wäßrigen methanolischen Natriumhydroxidlösung wird bei einer Temperatur von 40°C innerhalb 3 bis 7 Stunden in an sich bekannter Weise so geregelt dosiert, daß ein Potential von 700 mV nicht überschritten werden darf. Nach Beendigung der Reaktionszeit wird noch 3 Stunden nachgerührt. Der ausgefallene Niederschlag wird isoliert, mit Alkohol gewaschen und getrocknet. Im Rotationsdünnschichtverdampfer wird bei Temperaturen von 80–95°C, vorzugsweise bei 85°C und vermindertem Druck das Salz solange behandelt (ca. 15 h), bis das nicht umgesetzte γ -Butyrolacton bis auf einen Gehalt 0,05% entfernt wurde. Die Ausbeute beträgt 90 g, (Fp: 147°C, γ -Butyrolactongehalt 0,05%). Das Produkt ist das lagerstabile Natriumsalz der γ -Hydroxybuttersäure in hoher Reinheit, welches in Wasser löslich ist und ohne weitere Reinigungsoperationen der pharmazeutischen Industrie zugeführt werden kann.
Von den 450 ml der anfallenden wäßrigen methanolischen Filtratlösung werden ca. 225 ml Methanol abdestilliert. Der ausgefallene Niederschlag wird isoliert, mit Alkohol gewaschen und getrocknet. Im Rotationsdünnschichtverdampfer wird bei einer Temperatur von 85°C und vermindertem Druck das Salz solange behandelt, bis das nicht umgesetzte γ -Butyrolacton bis auf einen Gehalt 0,05% entfernt wurde.
Die Ausbeute beträgt 40 g, (Fp: 146,5–147,5°C, γ -Butyrolactongehalt 0,05%). Das Produkt ist ebenfalls das lagerstabile Natriumsalz der γ -Hydroxybuttersäure in hoher Reinheit, welches in Wasser klar löslich ist und ohne weitere Reinigungsoperationen von der pharmazeutischen Industrie eingesetzt werden kann.
3. Unter einer kohlendioxidfreien Inertgasatmosphäre werden 344 g γ -Butyrolacton vorgelegt und unter Rühren eine vorbereitete methanolische Natriumhydroxidlösung (1 280 ml Methanol, 157 g Natriumhydroxid) eingeleitet. Die langsame Zugabe der methanolischen Natriumhydroxidlösung wird bei einer Temperatur von 40°C innerhalb von 1 bis 1,5 Stunden durchgeführt. Nach Beendigung der Zugabe wird noch 3 Stunden unter einer kohlendioxidfreien Inertgasatmosphäre gerührt. Der ausgefallene Niederschlag wird isoliert, mit Alkohol gewaschen und anschließend getrocknet.
Die Ausbeute beträgt 220 g (Fp: 147°C). Die Analyse ergibt 18,2% Na (berechnet 18,23% Na). Das Produkt ist das Natriumsalz der γ -Hydroxybuttersäure in hoher Reinheit, welches in Wasser klar löslich ist.
Von den 900 ml der angefallenen methanolischen Filtratlösung werden 450 ml Methanol abdestilliert. Der ausgefallene Niederschlag wird isoliert, mit Alkohol gewaschen und getrocknet. Die Ausbeute beträgt 110 g (Fp: 146,5°C). Das Produkt ist ebenfalls das Natriumsalz der γ -Hydroxybuttersäure in hoher Reinheit, welches in Wasser klar löslich ist und ohne weitere Reinigungsoperationen der pharmazeutischen Industrie zugeführt werden kann.