



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

203864

(11)

(B1)

(22) Přihlášeno 28 08 79

(21) (PV 5860-79)

(40) Zveřejněno 30 06 80

(45) Vydáno 15 11 83

(51) Int. Cl.³
C 07 D 499/14

(75)

Autor vynálezu

KRÁL LUKÁŠ RNDr., MARTIN, JAKUBOVÁ ANTÓNIA ing.,
BANSKÁ BYSTRICA a FILADELFIOVÁ ZORA RNDr., LUBIETOVÁ

(54) Způsob přípravy benzathin benzylpenicilinu a benzathin fenoxymethylpenicilinu

1

Vynález se týká způsobu přípravy benzathin benzylpenicilinu a benzathin fenoxymethylpenicilinu s krystaly destičkovitého tvaru, velikosti 20 až 60 μm , určených pro výrobu farmaceutických suspenzí. Obě látky se pro svou velmi malou rozpustnost ve vodě a tělních tekutinách používají jako depotní léčiva ve formě suspenzí, a to benzathinová sůl benzylpenicilinu parenterálně a fenoxymethylpenicilinu perorálně.

Velký počet publikovaných prací svědčí o tom, že kvalita, biogalenické vlastnosti a stabilita suspenzí závisí rozhodující měrou na vlastnostech pevné fáze. Pokud nemá přiměřené vlastnosti (tvar, velikost a rozdělení velikostí, strukturu a nerozpustnost v daném prostředí), nelze mnohdy dosáhnout žádoucích vlastností suspenze, ani pomocnými látkami. V případě benzathinových solí penicilinů se soustavně vyvíjí úsilí získat krystaly chemicky co nejčistší, prostorově vyvinuté a s dobrými krystalovými plochami. Dosažení tohoto cíle je ztíženo tím, že se látky vyrábějí z N,N'-dibenzylethylendiamindiacetátu a draselné soli benzylpenicilinu nebo fenoxymethylpenicilinu, které jsou dobře rozpustné ve vodě, ale výsledné produkty chemické reakce jsou ve vodném prostředí rozpustné jen nepatrně. To způsobuje, že pevná fáze se vylučuje ve formě

2

dendridů nebo velmi drobných šupinek. Takto vzniklá substance působí obtíže při dalším zpracovávání a ani tvar jejích částic se nehodí do léčivého přípravku.

Pro zlepšení formování pevné fáze se vyžaduje takové prostředí, ve kterém se místo srážecí reakce dosáhne krystalizace. Některé postupy (například francouzský pat. spis číslo 1 519 516, britský pat. spis č. 757 904, čs. autorské osvědčení č. 150 028) se o to snaží použitím takových organických rozpouštědel, ve kterých je vznikající látka rozpustnější a její vylučování pomalejší. Přídavek rozpouštědel v množství až do 35 proc. celkového objemu nevede však k úspěchu.

Z běžně používaných rozpouštědel jsou látky nejlépe rozpustné v ethanolu. Pro dosažení krystalizace jsou však potřebná velká množství, což zhoršuje hospodárnost výroby. Velmi dobrými rozpouštědly jsou pro dané substance například dimethylsulfoxid, dimethylformamid a dimethylacetamid. Dosažne se s nimi pomalé krystalizace a získají se dobře vytvarované hranolky. Jejich nevýhoda však spočívá v tom, že už v průběhu krystalizace způsobují rozklad látek, sníženou výtěžnost a nebezpečí dalšího rozkladu při delším uskladnění. Kromě toho jsou poměrně drahé a obtížně dostupné.

Uvedené nevýhody odstraňuje podle vynálezu způsob přípravy benzathin benzylpenicilinu a benzathin fenoxymethylpenicilinu s krystaly destičkovitého tvaru, velikosti 20 až 60 μm , určených pro výrobu farmaceutických suspenzí. Podstata tohoto způsobu spočívá v tom, že se vodný roztok N,N'-dibenzylethylendiamindiacetátu s teplotou 45 až 50 °C a vodný roztok draselné soli příslušného penicilinu s teplotou 35 až 40 stupňů Celsia souběžně přidávají do směsi ethanolu a vody v objemovém poměru 6:1 až 1:1, s teplotou 40 až 50 °C, za míchání tak dlouho, až se začne tvořit pevná fáze ve formě zákalu, po spontánním přechodu vznikajícího produktu do krystalické formy v průběhu klidové fáze se přidává další množství roztoků reakčních složek alespoň ve dvou dávkách, za stálého střídání fáze míchání a klidu, až do spotřeby 0,3 až 0,4 původního objemu, načež se zbytek roztoků přidává souvislým proudem za stálého míchání a po ochlazení suspenze na teplotu místnosti se vytvořené krystaly izolují filtrací, promytím vodou a vysušením.

Získá se substance krystalů ve formě destiček s dobře vyvinutými plochami, jež po přesítování na vhodném zařízení mají takové rozměry, že poskytují suspenze s největším podílem částic v rozmezí velikosti 40 až 50 μm .

Bližší podrobnosti způsobu podle vynálezu vyplývají z příkladů provedení.

Příklady provedení

Příklad 1

V krystalizátoru se připraví 1900 ml roz-

toku stejných objemových dílů vody a ethanolu a zahřeje se na teplotu 40 °C. Odděleně se rozpustí v jedné nádobě 258 g draselné soli fenoxymethylpenicilinu v 1550 ml vody a zahřeje se na teplotu 35 až 40 °C a v druhé nádobě se rozpustí 128 g N,N'-dibenzylethylendiamindiacetátu ve stejném objemu vody a zahřeje na 45 až 50 °C. Z obou roztoků se po filtraci opatrně přidávají do vodně-ethanolickeho roztoku v krystalizátoru za pomalého míchání stejná množství, pokud se nezačne tvořit jemný zákal. Potom se s přidáváním a mícháním přestane. Po vytvarování krystalů se přidá další malé množství obou roztoků a opět se počká; tak se postupuje do spotřebování asi 1/3 objemu roztoků obou složek. Zbytek se přidá souvislým proudem za stálého pomalého míchání. Vzniklá suspenze krystalů se ochladí na 20 °C, krystaly se oddělí od matečného louhu a důkladně promyjí destilovanou vodou, vysuší a přesítují. Získá se produkt s krystaly destičkovitého tvaru, velikosti 20 až 60 μm . Pracovní podmínky se upraví tak, aby podle požadavků 3. vydání čs. lékopisu vznikl mikrobiálně nezávadný produkt.

Příklad 2

V krystalizátoru se připraví roztok z 3000 ml ethanolu a 500 ml vody a zahřeje se na 40 °C. Ve zvláštní nádobě se připraví roztok 245 g N,N'-dibenzylethylendiamindiacetátu v 3000 ml vody a zahřeje se na teplotu 45 až 50 °C, v další nádobě se rozpustí 500 g draselné soli benzylpenicilinu ve 2700 ml vody za teploty 35 až 40 °C. Dále se postupuje stejně jako v příkladu 1 s tím rozdílem, že se pracuje za sterilních podmínek.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

Způsob přípravy benzathin benzylpenicilinu a benzathin fenoxymethylpenicilinu s krystaly destičkovitého tvaru, velikosti 20 až 60 μm , vyznačující se tím že se vodný roztok N,N'-dibenzylethylendiamindiacetátu o teplotě 45 až 50 °C a vodný roztok draselné soli příslušného penicilinu o teplotě 35 až 40 °C souběžně přidávají do směsi ethanolu a vody v objemovém poměru 6:1 až 1:1, o teplotě 40 až 50 °C, za míchání tak dlouho, až se začne tvořit pevná fáze ve for-

mě zákalu, po spontánním přechodu vznikajícího produktu do krystalické formy v průběhu klidové fáze se přidává další množství roztoků reakčních složek alespoň ve dvou dávkách, za stálého střídání fáze míchání a klidu, až do spotřeby 0,3 až 0,4 původního objemu, načež se zbytek roztoků přidává souvislým proudem za stálého míchání a po ochlazení suspenze na teplotu místnosti se vytvořené krystaly izolují filtrací, promytím vodou a usušením.