



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU

K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

224 055

(11)

(B1)

(61)

(23) Výstavní priorita
(22) Přihlášeno 23 12 80
(21) PV 9237-80

(51) Int. Cl.³ C 07 D 239/62

(40) Zveřejněno 10 09 81
(45) Vydáno 01 10 84

(75)

Autor vynálezu POSPÍŠIL ARNOŠT PhMr., PRAHA
SPÁLENÝ JIŘÍ RNDr. PhMr., PRAHA
VANČUROVÁ IVA prom. chem., PRAHA
KŘEPELKA JIŘÍ ing. CSc., PRAHA

(54) Způsob přípravy mikrobiálně nezávadné substance 2-amino-6-hydroxy-4-oxo-5-/4-karboxybutyl/-3,4-dihydropyriminu

1

Vynález se týká způsobu přípravy mikrobiálně nezávadné substance 2-amino-6-hydroxy-4-oxo-5-/4-karboxybutyl/-3,4-dihydropyrimidinu /dále pro stručnost označovaného jako látka 9777/, použitelné k přípravě farmaceuticky vyhovující orální nebo parenterální lékové formy.

Látka 9777 je netoxické cytostatikum s výraznou schopností potencovat účinek jiných cytostatik /čs. autorské osvědčení č. 176 667; V. Francová se sp.: Neoplasma 25, 405, 1978; V. Pujman se sp.: Neoplasma 26, 525, 1979; M. Semonský se sp.: Antimetabolites in Biochemistry, Biology and Medicine, str. 211, Pergamon Press, Oxford and New York, 1979/. Z fyzikálně-chemického hlediska má látka 9777 charakter slabé kyseliny, omezeně rozpustné ve vodě a ve většině organických pro-

224 055

středí. Podle způsobu izolace z reakční směsi lze látku 9777 získat ve formě bezvodé nebo hydratované, a to jako dihydrát. Z výrobních důvodů se dává přednost přípravě hydratované formy. Při terapeutickém použití se u pacientů odvědočila především orální aplikační forma, umožňující snadné užívání preparátu v relativně vysokých dávkách po dlouhou dobu.

Pro farmaceutické účely se látka 9777 vyrábí ve formě dihydrátu, tzn. že obsahuje asi 14 % hmotn. krystalové vody. Poněvadž látka 9777 nemá ani bakteriostatické ani baktericidní vlastnosti, snadno se v provozních podmínkách kontaminuje různými druhy mikroorganismů, plísní nebo kvasinek. Rovněž přítomnost vody, zvláště při skladování nebo při manipulaci s látkou 9777 působí příznivě na růst mikroorganismů, což v mnoha případech vede k tomu, že pro vzniklou kontaminaci produkt nevyhovuje požadavkům Čs.lékopisu 3 na mikrobiální nezávadnost substancí určených pro výrobu lékových forem. Způsob dekontaminace běžné ve farmaceutických výrobcích nelze ve většině případů vzhledem k charakteru a vlastnostem látky 9777 použít, protože vesměs vedou k destrukci látky nebo ke změně její krystalové modifikace a vzniku dimorfní směsi. Sterilizace ethylenoxidem je principiálně upotřebitelná, ale pro nevyjasněnou otázku reziduí v konečném materiálu a pro jiné výhrady, se jeví jako nevýhodná.

Uvedené nedostatky odstraňuje způsob přípravy mikrobiálně nezávadné substance 2-amino-6-hydroxy-4-oxo-5-/4-karboxybutyl/-3,4-dihydropyrimidinu podle vynálezu, jehož podstata spočívá v tom, že se na výchozí substanci působí roztokem peroxidu vodíku o hmotnostní koncentraci 0,1 až 5,0 % ve vodě nebo ve vodněalkoholickém prostředí, obsahujícím 50 až 90 % obj. alkoholu s 1 až 3 atomy uhlíku, s výhodou ethanolu, při teplotě 5 až 30 °C, popřípadě s přísadou fyziologicky neškodného tenzidu v množství 0,001 až 1,0 % obj.

Vlastní provedení reakce spočívá v převedení kontaminované substance do oxidačního prostředí a v jejím dokonalém smočení aktivním prostředím. Po uplynutí vhodné reakční doby se suspenze odsaje, promyje mikrobiálně nezávadnou destilovanou vodou a vysuší běžným způsobem v proudu filtrovaného vzduchu. Získá se substance, která z analytického hlediska nevykazuje ani rezidua z peroxidu vodíku ani produkty oxidačního štěpení látky 9777, přičemž zůstává zachována i její hydratovaná krystalová modifikace.

Způsob podle vynálezu lze realizovat jednak ve vodně-ethanolickém prostředí, kdy není nutná přítomnost tenzidu, neboť ethanol dobře smáčí suspendovanou látku 9777, jednak pouze ve vodném prostředí, s přísadou tenzidu, který může být ionogenního i neionogenního typu, přičemž tenzidy neionogenní lze považovat, vzhledem k chemické struktuře látky 9777, za výhodnější. Ze skupiny neionogenních tenzidů lze pro účely vynálezu používat například estery sorbitanu s vyššími mastnými kyselinami a s ethericky vázaným polyethylenglykolem, ethery polyethylenglykolu s vyššími mastnými alkoholy, estery polyethylenglykolu s vyššími mastnými kyselinami apod. Z ionogenních tenzidů jsou použitelné například estery kyseliny sírové s mastnými alkoholy a kyselinami, jako laurylsíran nebo cetylsíran sodný, sulfonsukcinát aj.

Uvedené koncentrace smáčedel jsou postačující. Vyšší koncentrace, nad 1,0 % obj., jsou již neekonomické, vyžadují větší spotřebu vody na promývání. Nejlépe se osvědčil polyoxyethylenglykolsorbitanmonooleát v koncentraci 0,02 % obj.

Způsob dekontaminace látky 9777 podle vynálezu lze rovněž preventivně použít při výrobě, jako závěrečnou operaci, zařazenou před promýváním přesrážené substance /viz čs. autorské osvědčení č. 167 667/. Účinnost způsobu byla ověřena na substance látky 9777 kontaminované mikroorganismy vyskytujícími se ve vzduchu, nepatogenního typu, kvasinkami a plísněmi, s dobrým výsledkem.

224 055

Bližší podrobnosti způsobu podle vynálezu vyplývají z následujících příkladů provedení, které však rozsah vynálezu nijak neomezuje.

Příklad 1

5 g látky 9777 kontaminované sporulujícími mikroorganismy a koky /120 000 zárodků v 1 g/, plísněmi /500 v 1 g/ a kvasinkami /200 v 1 g/ bylo suspendováno ve 20 ml 1 % vodného roztoku peroxidu vodíku s přísadou 0,02 % obj. neionogenního smáčedla na bázi polyoxyethylenglykolsorbitanmonooleátu. Suspenze látky byla rozmíchána a ponechána stát při teplotě 20 až 25 °C po dobu 24 hodin. Po odsátí a promytí 100 ml vody byla látka vysušena v proudu filtrovaného vzduchu při teplotě místnosti. Byl získán mikrobiálně nezávadný produkt neobsahující žádné zárodky.

Příklad 2

5 g látky 9777 bylo suspendováno ve 20 ml směsi 0,5 % vodného roztoku peroxidu vodíku v 50 % vodného ethanolu a suspenze látky byla ponechána stát při teplotě 20 až 25 °C po dobu 12 hodin a zpracována jako v příkladu 1. Byl získán mikrobiálně nezávadný produkt.

1. Způsob přípravy mikrobiálně nezávadné substance 2-amino-6-hydroxy-4-oxo-5-(4-karboxybutyl)-3,4-dihydropyrimidinu vyznačující se tím, že se na výchozí substancí působí roztokem peroxidu vodíku o hmotnostní koncentraci 0,1 až 5,0 % ve vodě nebo ve vodněalkoholickém prostředí, obsahujícím 50 až 90 % obj. alkanolu s 1 až 3 atomy uhlíku, s výhodou ethanolu, při teplotě 5 až 30 °C.
2. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se používá roztoku peroxidu vodíku s přísadou fyziologicky neškodného tenzidu v množství 0,001 až 1,0 % obj.