



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

202986

(11)

(B1)

/22/ Přihlášeno 11 07 79
/21/ /PV 4856-79/

(51) Int. Cl.³
C 07 C 103/50
A 61 K 31/135

(40) Zveřejněno 30 05 80

(45) Vydáno 15 10 82

(75)
Autor vynálezu

KŮRKA JAROSLAV, ČERNOŠICE

(54) Způsob čištění báze trimekainu

Vynález se týká způsobu čištění báze trimekainu /diethylaminoacetylmesidinu/, účinné složky anestetika amidového typu, užívaného v klinické praxi k infiltrační i svodné anestézii při chirurgických zákrocích, v urologii, v zubním lékařství apod. Používá se v různých lékových formách jako hydrochlorid nebo báze. Báze trimekainu je bezbarvá krystalická látka s t.t. 46 až 48 °C, vznikající reakcí diethylaminu s chloracetylmesidinem /N. Löfgren se spol., Svensk. Kem. Tid. 58, 206, 1946; Arkiv. Kemi. Mineral. Geol. 22A, No 18, 1, 1946/. Pro lékové formy se v čistém stavu připravuje opakovanou frakční destilací například při teplotě 160 až 168 °C/67 Pa nebo 170 až 175 °C/133 Pa.

Příprava báze trimekainu v čistotě nutné pro injekční použití není ve výrobním měřítku záležitost právě jednoduchá. Destilace báze i za značně sníženého tlaku vyžaduje ještě poměrně vysokou teplotu /160 až 175 °C/, při které se molekula trimekainu částečně štěpí a zplodiny štěpení pak způsobují problémy při přípravě čirých injekčních roztoků. Současně tyto opakované destilace představují v provozním měřítku také energetickou zátěž, která není zanedbatelná. Další nevýhodou je skutečnost, že destilace za tlaků pod 133 Pa je značně zdlouhavá a že jí lze zpracovávat jen poměrně malá množství látky.

Různé úpravy a modifikace technologie i ve stadiu již destilované báze a také snahy o krystalizaci báze vzhledem k jejímu nízkému bodu tání a nepříznivým poměrům rozpustnosti nevedly k prokazatelně příznivým výsledkům. Jedinou možností získání báze v čistotě pro injekční aplikaci zůstala tedy velmi jemná frakční destilace.

Ve snaze o provozní řešení tohoto problému byly ověřovány opětovně všechny možnosti čištění, zvláště pak krystalizace báze trimekainu. Bylo prokázáno, že surovou bází, jejíž teplota tání se pohybuje v rozmezí 25 až 37 °C, nelze za provozních podmínek krystalovat. Zařadili se však před krystalizací důkladné předčištění surového produktu, situace se podstatně změnila.

Na základě systematických pokusů za různých podmínek se podařilo nově vypracovat způsob

Čištění báze trimekainu podle vynálezu, jehož podstata spočívá v tom, že se surový produkt, získaný kondenzací chloracetylmessidinu a diethylaminu, po převedení v sůl s anorganickou nebo organickou kyselinou, s výhodou hydrochlorid, rozpustí ve vodě, roztok se vytřepe organickým, s vodou nemísitelným rozpouštědlem, například toluenem, a odbarví aktivním uhlím, z filtrátu se alkalizací při teplotě 0 až 10 °C do hodnoty pH 10 až 12 vyloučí báze trimekainu, která se oddělí, rozpustí v acetonu, roztok se odbarví aktivním uhlím a z filtrátu se smíšením s vodou při teplotě 0 až 10 °C vyloučí čistá krystalická báze trimekainu, která se izoluje.

Za popsaných podmínek, jednoduše realizovatelných i v provozním měřítku, lze získat tak kvalitní bázi trimekainu, že ji lze snadno krystalovat z některých vodných rozpouštědel, například vodného acetonu nebo ethanolu. Způsobem podle vynálezu připravená báze je bílá krystalická látka s t.t. 47 až 49 °C, která poskytuje podle předepsané zkoušky čirý a bezbarvý 2% roztok v 0,5 N kyselině chlorovodíkové.

Způsob podle vynálezu umožnil vyřadit z dosavadní technologie náročnou destilaci báze trimekainu za sníženého tlaku, nahradit ji úkony jednoduššími a přispět tak k ekonomizaci výroby důležitého léčiva.

Příklad provedení

250 g surové báze trimekainu se rozpustí v 500 ml acetonu, rozmíchá důkladně s 15 g aktivního uhlí a zfiltruje. Čirý filtrát se ochladí na teplotu 0 až 10 °C a při této teplotě se za míchání během 10 minut připustí etherický roztok chlorovodíku známé koncentrace, až do hodnoty pH roztoku 2 až 3. Reakční směs se při teplotě 0 až 10 °C míchá 1 hodinu, vyloučený hydrochlorid se zfiltruje a promyje 2x po 50 ml acetonu. Takto získaný produkt /270 až 280 g/ se rozpustí v 800 ml deionizované vody, převrství 70 ml toluenu a vytřepe. K vodné vrstvě, která obsahuje hydrochlorid, se přidá 20 g aktivního uhlí a zfiltruje se. K filtrátu, ochlazenému na 10 °C, se za míchání zvolna přikape vypočtené množství vodného 20% roztoku hydroxidu sodného do hodnoty pH 10 až 11. Vyloučená báze se odfiltruje, důkladně promyje deionizovanou vodou do ztráty alkality, rozpustí v acetonu /na 5 g báze 2 až 3 ml acetonu/ a roztok se opět zfiltruje s 15 g aktivního uhlí. Filtrát se nyní za intenzivního míchání pomalu přikape do 800 ml deionizované vody s teplotou 10 °C. Za těchto podmínek vyloučená krystalická báze se promyje vodou a vysuší při teplotě do 30 °C. Výtěžek velmi čisté báze /s t. t. 47 až 49 °C/, vhodný pro přípravu injekcí, je 200 až 220 g.

P R E D M Ě T V Y N Á L E Z U

Způsob čištění báze trimekainu, vyznačující se tím, že se surový produkt, získaný kondenzací chloracetylmessidinu a diethylaminu po převedení v sůl s anorganickou nebo organickou kyselinou, s výhodou hydrochlorid, rozpustí ve vodě, roztok se vytřepe organickým, s vodou nemísitelným rozpouštědlem, například toluenem, a odbarví aktivním uhlím, z filtrátu se alkalizací při teplotě 0 až 10 °C do hodnoty pH 10 až 12 vyloučí báze trimekainu, která se oddělí, rozpustí v acetonu, roztok se odbarví aktivním uhlím a z filtrátu se smíšením s vodou při teplotě 0 až 10 °C vyloučí čistá krystalická báze trimekainu, která se izoluje.