



URZĄD
PATENTOWY
PRL

Patent dodatkowy
do patentu nr ———

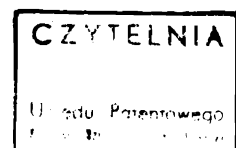
Zgłoszono: 86 06 23 (P. 260232)

Pierwszeństwo ———

Int. Cl.⁴ A61K 9/12
A61K 31/57

Zgłoszenie ogłoszono: 88 03 31

Opis patentowy opublikowano: 1990 02 28



Twórcy wynalazku: Maria Skibińska, Jadwiga Smolińska, Zofia Elsner,
Maria Malinowska, Teresa Uszycka-Horawa, Romana Jaworska,
Stanisław Nadolski, Tadeusz Ślęzak

Uprawniony z patentu: Instytut Przemysłu Farmaceutycznego, Warszawa;
Poznańskie Zakłady Farmaceutyczne „Polfa”,
Poznań (Polska)

Sposób wytwarzania solwatu dipropionianu beklometazonu z fluorotrichlorometanem /freon 11/, do sporządzania aerozolu

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania solwatu dipropionianu beklometazonu z fluorotrichlorometanem (freon 11) nadającego się do sporządzania aerozolu do inhalacji.

Dipropionian beklometazonu jest steroidowym lekiem o bardzo silnych właściwościach przeciwzapalnych. W leczeniu dychawicy oskrzelowej stosowany jest w postaci aerozolu w mieszaninie z freonem 11 i freonem 12 /difluorodichlorometan/.

Freony te, używane we wszystkich aerozolach inhalacyjnych, są czynnikami nośnymi dla substancji czynnej. Substancja przeznaczona do sporządzania aerozolu musi być odpowiednio rozdrobniona dla zapewnienia odpowiedniego dozowania oraz osiągnięcia właściwej biodostępności. Wymagane rozdrobnienie uzyskuje się przez mikronizację; do wielkości cząstek dobrane są dysze zaworów w pojemnikach z preparatem. Znany jest fakt, że dipropionian beklometazonu ma właściwości tworzenia solwatów z niektórymi rozpuszczalnikami, w tym także z chlorowcowęgłowodami. Powstawanie solwatu łączy się zawsze z powiększeniem kryształów. Sporządzanie więc aerozolu wprost z mikronizowanego dipropionianu beklometazonu w sposób przyjęty dla innych substancji prowadziłoby do niedopuszczalnego powiększania się cząstek substancji w pojemnikach z preparatem. Problem ten rozwinięto umieszczając w pojemnikach wcześniej przygotowany, a następnie zmikronizowany solwat dipropionianu beklometazonu z freonem 11. Jednakże sporządzenie tego solwatu nie jest sprawą prostą, bowiem dipropionian beklometazonu jest prawie zupełnie nierozpuszczalny w tym rozpuszczalniku.

W opisie patentowym brytyjskim 1 429 184 podano różne sposoby sporządzania tego solwatu. Jeden z nich polega na rozpuszczeniu substancji w odpowiednim rozpuszczalniku, na przykład w metanolu z którym nie tworzy on solwatu, a następnie dodaniu uzyskanego roztworu do nadmiaru freonu. Po usunięciu rozpuszczalnika przez destylację, ewentualnie w postaci azeotropu z freonem, krystaliczny solwat wyodrębnia się przez odsączenie.

Drugi sposób stosowany do freonów o bardzo niskich temperaturach wrzenia (poniżej 0°C), polega na wlewaniu roztworu steroidu w rozpuszczalniku, z którym nie tworzy on solwatu do nadmiaru freonu schłodzonego poniżej temperatury wrzenia (ok. -30°C) i odsączeniu wytrąconego w ten sposób solwatu steroidu z freonem. Otrzymany solwat zawiera około 18–20% freonu i jest mało stabilny gdyż w czasie nawet krótkiego przechowywania traci freon. Względnie trwałe natomiast jest solwat zawierający około 8% freonu, który uzyskuje się susząc surowy solwat w próżni w temperaturze około 30°C . Wysuszony solwat mikronizuje się do odpowiedniej wielkości cząstek, a następnie używa do sporządzania aerozolu. Uzyskany preparat ma dobrą jakość i nie obserwuje się w nim powiększenia kryształów substancji.

W omówionych metodach stosuje się ogromne objętości freonu; 140 l na 1 kg dipropionianu beklometazonu albo też bardzo niskie temperatury, około -30°C , wymagane przy freonach, które przy ciśnieniu atmosferycznym są gazami. Praca z dużymi objętościami, lub w niskich temperaturach z niezwykle lotnymi rozpuszczalnikami stanowi bardzo poważną niedogodność techniczną. Ponadto sposoby te są bardzo pracochłonne, technologicznie uciążliwe, szkodliwe dla środowiska. Oddestylowanie z mieszaniny reakcyjnej ogromnych ilości freonu z metanolem w postaci azeotropu przy braku specjalnych zabezpieczeń wiąże się z uwalnianiem freonu do atmosfery, podczas gdy mieszanina azeotropowa freonu z metanolem praktycznie nie nadaje się do regeneracji i stanowi odpad bezużyteczny.

W patentach amerykańskich 4 225 597 i RFN 3 018 550 opisane są rozwiązania wykorzystujące zdolność freonu do wypierania niektórych rozpuszczalników z solwatu, które dipropionian beklometazonu z nimi tworzy. Rozpuszczalniki te to węglowodory alifatyczne na przykład n-heksan, a także octan etylu. Twierdzi się przy tym, że nie zachodzi tu powiększenie kryształów, tak że solwaty z tymi rozpuszczalnikami po zmikronizowaniu można bezpośrednio używać do sporządzania aerozolu.

Jak wynika z opisu patentowego amerykańskiego 4 225 597 solwaty dipropionianu beklometazonu z alkanami są trwałe, na przykład solwat z n-heksanem rozkłada się dopiero w 105°C . Jednakże, podobnie jak w przypadku freonu 11, całkowity brak rozpuszczalności substancji w tych rozpuszczalnikach uniemożliwia sporządzenie solwatu przez prostą krystalizację. Stosuje się więc technikę rozpuszczania dipropionianu beklometazonu w jakimś odpowiednim rozpuszczalniku, wytrącania solwatu przez dodanie nadmiaru n-alkanu i odparowywanie pomocniczego rozpuszczalnika przy uzupełnieniu ilości alkanu. Postępowanie jest tu podobnie pracochłonne jak przy otrzymywaniu solwatu z freonem 11 według patentu brytyjskiego, jedynie objętości są mniejsze. Wprowadza się tu jednak łatwopalne i wybuchowe alkany.

Według opisu patentowego RFN 3 018 550 w celu otrzymania solwatu dipropionianu beklometazonu z octanem etylu prowadzi się krystalizację w tym rozpuszczalniku i uzyskany produkt suszy w próżni do stałej masy (zawartość octanu etylu około 5%), a następnie mikronizuje i załadowuje do pojemników.

Jednakże przeprowadzone próby odtworzenia tej metody zakończyły się niepowodzeniem. W praktyce okazało się, że solwat dipropionianu beklometazonu z octanem etylu jest bardzo nietrwały i niemożliwe jest uchwycenie momentu, gdy produkt ma stałą masę. W dodatku proces suszenia przebiega bardzo nierównomiernie i uzyskuje się produkt w wysokim stopniu niejednorodny, a w sporządzonym z niego aerozolu obserwuje się powiększenie kryształów w czasie przechowywania, co dyskwalifikuje preparat.

Ponadto preparaty wytworzone według opisów patentowych amerykańskiego i RFN zawierają poza normalnymi składnikami aerozolu dodatkowe rozpuszczalniki tj. alkany bądź octan etylu. Ilości ich są wprawdzie niewielkie, ale jednak są one niepotrzebnie wdychane przez pacjentów. Należy tu zaznaczyć, że astmatycy mają szczególnie wrażliwe drogi oddechowe i często minimalne domieszki nawet nieszkodliwych czynników powodują u nich podrażnienia, lub wręcz reakcje alergiczne.

Istnieje również polski patent 127 872, w którym zastrzeżono sporządzanie mieszaniny dipropionianu beklometazonu z freonem 11 przez mieszanie składników w temperaturze od $+5^{\circ}\text{C}$ do -40°C w ciągu co najmniej 24 godzin. Sposób ten jest wysoce niedogodny z technologicznego punktu widzenia.

Nieoczekiwanie okazało się, że dipropionian beklometazonu ma zdolność tworzenia krystalicznego solwatu z acetonem, przy czym zawartość acetonu może być różna, dla świeżo sporządzonego solwatu wynosi około 17%. W widmie IR obserwuje się charakterystyczne dla solwatów dipropionianu beklometazonu przesunięcie pasma hydroksylowego z 3250 cm^{-1} do 3500 cm^{-1} (rys. 1). Ponadto okazało się, że w zetknięciu z freonem 11 aceton jest całkowicie wypierany z kryształów solwatu, przy czym tworzy się solwat dipropionianu beklometazonu z freonem zawierającym około 20% freonu. W widmie IR tego solwatu obserwuje się przy około 820 cm^{-1} intensywne pasmo charakterystyczne dla freonu 11 (rys. 2), a badania zawartości acetonu, metodą chromatografii gazowej, wykazały tylko śladowe ilości, poniżej 0,1%. Łatwość z jaką następuje wypieranie przez freon acetonu z acetonowego solwatu dipropionianu beklometazonu jest zjawiskiem charakterystycznym dla tego solwatu. Przy solwatowaniu dipropionianu beklometazonu innymi rozpuszczalnikami, wypieranie ich przez freon następuje albo tylko częściowo, jak na przykład w przypadku chloroformu, albo w ogóle nie zachodzi, jak w przypadku etanolu.

Sposobem według wynalazku dipropionian beklometazonu rozpuszcza się w acetonie, a uzyskany roztwór zagęszcza do małej objętości i schładza w celu wykrystalizowania osadu solwatu acetonowego. Otrzymany krystaliczny solwat wydziela się na przykład przez odsączenie i zalewa nadmiarem freonu 11, przy czym stosuje się na 1 g dipropionianu beklometazonu korzystnie 15 ml freonu. Według wynalazku działa się również nadmiarem freonu 11 na zawiesinę solwatu acetonowego dipropionianu beklometazonu w acetonie, przy czym stosunek objętości freonu do objętości zawiesiny wynosi korzystnie 8. W celu wydzielenia krystalicznego solwatu z freonem schładza się mieszaninę i po wykrystalizowaniu osadu wyodrębnia go w znany sposób, następnie suszy pod próżnią i poddaje mikronizacji. Otrzymany sposobem według wynalazku solwat dipropionianu beklometazonu z freonem po wysuszeniu pod próżnią do zawartości około 8–10% freonu i zmikronizowaniu nadaje się do sporządzania aerozolu. Wytworzone preparaty mają dobrą jakość i nie obserwuje się w nich powiększania kryształów w czasie przechowywania.

Zaletą sposobu według wynalazku, w przeciwieństwie do znanych sposobów postępowania opisanych dla solwatów z octanem etylu lub alkanami, jest fakt, że solwat z acetonem przed poddaniem działaniu freonem nie wymaga suszenia ani mikronizacji. Wymiana acetonu na freon następuje przy użyciu solwatu świeżo otrzymanego przez krystalizację dipropionianu beklometazonu z acetonu. Ponadto szczególnie korzystne, z technologicznego punktu widzenia, jest otrzymywanie solwatu z freonem bez wyodrębniania solwatu z acetonem w stanie suchym. Wymiana następuje wtedy przez dodanie nadmiaru freonu do zawiesiny kryształów solwatu acetonowego w acetonie. Okazało się bowiem, że w tych warunkach freon ma tak wielkie powinowactwo do dipropionianu beklometazonu, że zdolny jest do wypierania acetonu z solwatu, który dipropionian z nim utworzył, nawet gdy aceton jest obecny w roztworze.

Sposób według wynalazku umożliwia wytwarzanie solwatu dipropionianu beklometazonu z freonem 11, a w konsekwencji dobrej jakości aerozolu przeciwestmatycznego, w prosty technicznie sposób i przy użyciu stosunkowo niewielkich ilości rozpuszczalników. Stosuje się bowiem na 1 kg dipropionianu beklometazonu około 4 l acetonu i około 24 l freonu 11, podczas gdy w znanych sposobach stosuje się 140 l freonu albo nieco mniejsze ilości lecz dodatkowo z alkanami.

Poniższe przykłady ilustrują wynalazek nie ograniczając jego zakresu.

Przykład I. 1 g dipropionianu beklometazonu (według BP) rozpuszczono w 4 ml acetonu w temperaturze wrzenia. Uzyskany roztwór zagęszczono do objętości 3 ml i utworzoną zawiesinę chłodzono przez około 20 godzin w temperaturze $0-4^{\circ}\text{C}$. Po upływie tego czasu krystaliczny solwat dipropionianu beklometazonu z acetonem odsączono. Próbkę solwatu wykazała: IR /KBr/: $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ /3460 /OH/, 1735, 1715 /CO - estrowe, 20-CO/; 1660 /3-CO/; 1610, 1595 / Δ 1,4/; 1180 /C-O-C/. /rys. 1/, UV metanol: $\lambda_{\text{max}} = 240\text{ nm}$, $a_{1\text{cm}}^{2\%} = 514$ (zawartość acetonu 14,5%) / $\alpha/^{21}_{\text{D}} = +79,7^{\circ}/c = 1$, dioksan/

1 g otrzymanego powyżej solwatu dipropionianu beklometazonu z acetonem zalano 15 ml freonu 11 i pozostawiono przez około 40 godzin w temperaturze $0-4^{\circ}\text{C}$. Następnie odsączono krystaliczny solwat dipropionianu beklometazonu z freonem 11. Próbkę solwatu wykazała: IR /KBr/: $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ /3460 /OH/; 1740, 1720 (CO-estrowe i 20-CO); 1660 /3-CO/, 1610, 1595 / Δ 1,4/; 1180 /C-O-C/; 820 /freon/ /rys. 2/ UV metanol: $\lambda_{\text{max}} = 240\text{ nm}$, $a_{1\text{cm}}^{2\%} = 482$ (zawartość freonu 19,7%) / $\alpha/^{21}_{\text{D}} = +77,2^{\circ}$ ($c = 1$, dioksan)

Zawartość acetonu oznaczona metodą chromatografii gazowej: 0,035%. Solwat wysuszono do stałej masy w suszarce próżniowej w temperaturze 30–35°C. Otrzymany produkt o zawartości 10% freonu zmikronizowano i użyto do sporządzania aerozolu.

P r z y k ł a d II. 1 g dipropionianu beklometazonu (według BP) rozpuszczono w 4 ml acetonu w temperaturze wrzenia. Uzyskany roztwór zagęszczono do objętości około 3 ml, po czym dodano 24 ml freonu 11. Zawiesinę pozostawiono na około 40 godzin w lodówce w temperaturze 0–4°C, a następnie odsączono utworzony solwat dipropionianu beklometazonu z freonem 11. Próbkę solwatu miała własności zgodne z podanymi w przykładzie I. Zawartość acetonu oznaczona metodą chromatografii gazowej: 0,07%.

Z a s t r z e ż e n i a p a t e n t o w e

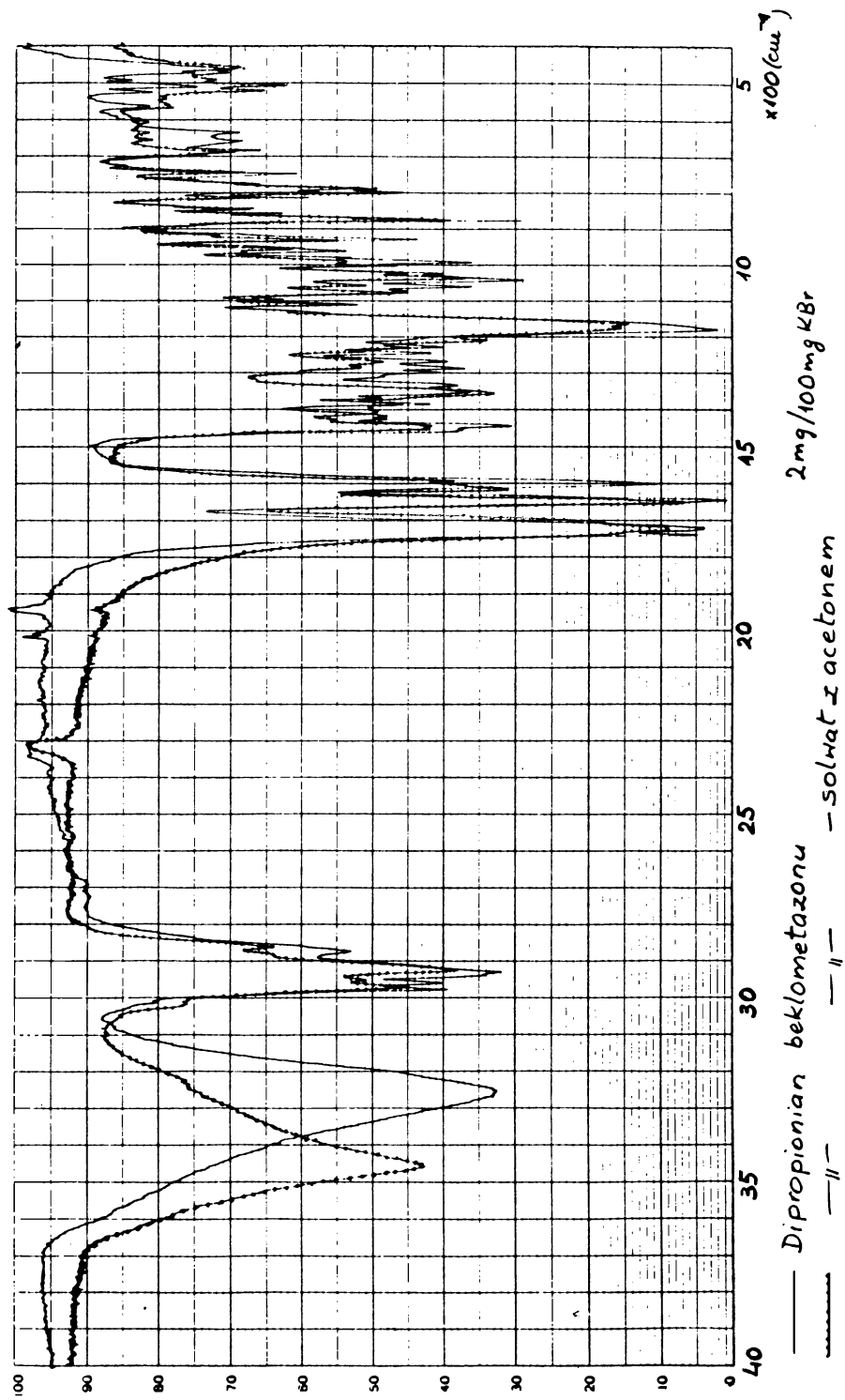
1. Sposób wytwarzania solwatu dipropionianu beklometazonu z fluorotrichlorometanem (freon 11), do sporządzania aerozolu, polegający na solwatowaniu dipropionianu beklometazonu najpierw rozpuszczalnikiem organicznym, w którym jest on rozpuszczalny, a następnie na wypieraniu tego rozpuszczalnika za pomocą freonu 11, **znamienny tym**, że dipropionian beklometazonu rozpuszcza się w acetonie, a uzyskany roztwór zagęszcza się do małej objętości i schładza do wykrystalizowania osadu solwatu acetonowego, który następnie zadaje się nadmiarem freonu 11 i po schłodzeniu wydzielony krystaliczny solwat z freonem wyodrębnia się w znany sposób, suszy pod próżnią i poddaje mikronizacji.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że na wydzielony osad solwatu acetonowego dipropionianu beklometazonu działa się nadmiarem freonu 11, używając na 1 g dipropionianu beklometazonu 15 ml freonu.

3. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że na zawiesinę solwatu acetonowego dipropionianu beklometazonu w acetonie działa się nadmiarem freonu, przy czym stosunek objętości freonu do objętości zawiesiny wynosi 8.

SPECORD

Rysunek 1



SPECORD

Rysunek 2

