



Patent dodatkowy
do patentu _____

Zgłoszono: 30.IV.1963 (P 101 445)

Pierwszeństwo: _____

Opublikowano: 31.III.1965

Kl. 12 o, 25

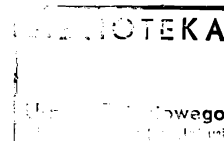
MKP C 007/6

UKD

103/19.

Współtwórcy wynalazku: mgr inż. Edward Żukowski, mgr inż. Zbigniew Lassota, inż. Jan Dominiak, mgr Wiesław Drzewiński

Właściciel patentu: Tarchomińskie Zakłady Farmaceutyczne „Polfa”
Przedsiębiorstwo Państwowe, Warszawa (Polska)



Sposób otrzymywania chlorowodorku oxytetracykliny o ciężarze
nasypowym powyżej 0,6 kg/litr

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób otrzymywania chlorowodorku oxytetracykliny w postaci zbliżonej do drobnych kuleczek, pozwalającej na otrzymanie produktu o ciężarze nasypowym powyżej 0,6 kg/litr oraz dużej sypkości.

Znany sposób krystalizacji chlorowodorku oxytetracykliny z metanolewego roztworu oxytetracykliny otrzymanego przez ekstrakcję metanolem kompleksowych związków antybiotyku z aminami czwartorzędowymi lub rozpuszczenie w metanolu zasady oxytetracykliny w środowisku kwaśnym wskutek obecności kwasu solnego w temperaturze około 35°C, pozwala na otrzymywanie chlorowodorku w postaci igiełek, słupków lub blaszek, o ciężarze nasypowym 0,350 — 0,500 kg/litr.

W opisie patentowym Stanów Zjednoczonych Ameryki nr 2 867 661 podany jest sposób transformacji chlorowodorku oxytetracykliny, otrzymanego uprzednio na drodze krystalizacji z metanolu, polegający na ogrzewaniu chlorowodorku oxytetracykliny pod chłodnicą zwrotną w rozpuszczalniku organicznym lub mieszaninie dwu rozpuszczalników.

Opisane w omawianym patencie Stanów Zjednoczonych Ameryki postępowanie prowadzi do uzyskania chlorowodorku oxytetracykliny o zmniejszonej hygroskopijności, nie wpływa jednak na taką zmianę postaci kryształów, która w efekcie podwyższałaby jego ciężar nasypowy do 0,6 kg/litr lub ponad tą wartość.

2

Nowa postać krystaliczna chlorowodorku oxytetracykliny otrzymana w wyniku postępowania według wynalazku przejawiająca się kształtem kryształów zbliżonym do drobnych kuleczek pozwala na uzyskanie dodatkowych korzystnych właściwości. Chlorowodorek oxytetracykliny o kryształach w postaci kuleczek odznacza się wysokim ciężarem nasypowym oraz wykazuje znaczną sypkość. Obie te cechy podnoszą wydatnie przydatność preparatu jako produktu wyjściowego do przygotowywania form farmaceutycznych takich jak kapsułki, fiolki i ampułki.

Wysoki ciężar nasypowy wynoszący 0,6 — 0,7 kg/litr przy oznaczeniu produktu luźno sypanego oraz ciężar około 0,8 kg/litr przy oznaczeniu z tak zwanym ubiciem pozwala na zmniejszenie wymiarów kapsulek żelatynowych ewentualnie drażetek, co z kolei ułatwia przyjmowanie leku.

Kulkowa postać kryształów podwyższa bardzo wydatnie sypkość preparatu, który w takiej formie ma zdolność swobodnego i nieprzerywanego wysypywania się przez wylot cylindrycznego rozdzielacza szklanego na 500 ml, o średnicy rurki wylotowej = 1,5 mm. W analogicznych warunkach preparaty chlorowodorku oxytetracykliny o znanej dotychczas strukturze nie posiadają takiej cechy. Duża sypkość nowo otrzymanego preparatu poważnie ułatwia wszelkie procesy rozsypywania do kapsulek i fiolek, a w szczególności przy pracy na urządzeniach zautomatyzowanych, zmniejszając

tak zwany rozrzut ilości leku w poszczególnych opakowaniach. Pozwala to na bardziej ekonomiczne ustawienie urządzeń dozujących.

Dodatkową zaletą kuleczkowej struktury jest zmniejszenie powierzchni preparatu w stosunku do jego wagi co w efekcie obniża intensywność działania czynników zewnętrznych jak np. wilgoci lub światła.

Różnice w postaci kryształów pomiędzy znanymi dotychczas formami a nową postacią wyjaśniają zdjęcia mikroskopowe.

Objaśnienie zdjęć przedstawia następująca tabela:

Figura Nr	Pochodzenie chlorowodoru oxytetracykliny	U w a g i
1—2	krystalizacja z metanolu według znanego sposobu	niski ciężar nasypowy, mała sypkość
3	forma transformowana przez ogrzewanie w butanolu (patent Stanów Zjednoczonych Ameryki Nr 2867661)	niski ciężar nasypowy, mała sypkość
4	forma transformowana przez ogrzewanie w acetonie (patent Stanów Zjednoczonych Ameryki Nr 2867661)	jak wyżej
5—7	nowa postać o strukturze kulkowej	wysoki ciężar nasypowy, dobra sypkość

Chlorowodorek oxytetracykliny wykazujący kulkową postać otrzymuje się w następujący sposób.

Zasadę lub chlorowodorek oxytetracykliny otrzymuje w znany sposób z cieczy pofermentacyjnej zawieszając się w mieszaninie 2 rozpuszczalników przy czym jednym z tych rozpuszczalników jest alkohol alifatyczny zawierający do 5 atomów węgla, drugim — keton alifatyczny. Następnie w przypadku zasady rozpuszcza się kryształy przez zakwaszenie kwasem solnym, a przy stosowaniu chlorowodoru rozpuszcza się go bezpośrednio w mieszaninie wyżej wymienionych rozpuszczalników. Zawartość procentową wody w mieszaninie nastawia się na 2—20% najkorzystniej 6—8%.

W przypadku użycia uwodnionej zasady oxytetracykliny jako produktu wyjściowego uwzględnia się wodę wprowadzoną wraz z zasadą (np. wodę krystalizacyjną) oraz wodę zawartą w użytym do zakwaszenia kwasie solnym. Może się okazać, że w przypadku użycia zasady zawierającej około 7% wody oraz 30%-owego kwasu solnego dodatkowe wprowadzenie wody okaże się po przeliczeniu zbędne. Odpowiednia zawartość wody w układzie stosowanych rozpuszczalników jest czynnikiem decydującym o powstawaniu kryształów w postaci kulek decyduje ona bowiem o tym, że podczas krystalizacji produkt wypada w pierwszej fazie w formie drobniutkich oleistych kuleczek, które

twardnieją następnie na skutek odwadniającego charakteru rozpuszczalnika. Po odpowiednim ustawieniu poziomu wody w mieszaninie dodaje się ewentualnie czynnik odbarwiający i ułatwiający sączenie, sączy i klarowny przesącz ogrzewa do wrzenia pod chłodnicą zwrotną przy stałym mieszanii.

Po wydzieleniu chlorowodoru oxytetracykliny mieszaninę ochładza się i sączy celem oddzielenia produktu. W efekcie uzyskuje się chlorowodorek oxytetracykliny posiadający postać zbliżoną do drobnych kuleczek.

Przykład I. 20 g dwuwodnej zasady oxytetracykliny o mocy 905 j/mg zawieszają się w mieszaninie złożonej z 40 ml izopropanolu i 40 ml acetonu. Następnie zasadę rozpuszcza się przez dodanie 5,6 ml stężonego kwasu solnego i sączy z dodatkiem 0,2 g węgla odbarwiającego i 0,4 g ziemi okrzemkowej.

Przesącz ogrzewa się stale mieszając pod chłodnicą zwrotną do temperatury wrzenia (67°C) w ciągu 1 godziny. Wydzielone kryształy odfiltrowuje się, przemywa małą ilością acetonu, a następnie suszy 2 godziny w próżni w temperaturze około 45°C. Uzyskuje się 19,0 g chlorowodoru oxytetracykliny o mocy 918 j/mg. Jakościowo produkt odpowiada wymaganiom USP XV, ewentualnie BP-58, a ponadto posiada ciężar nasypowy = 0,72 kg/litr oraz wytrzymuje próbę na sypkość.

Przykład II. 20 g farmakopealnego chlorowodoru oxytetracykliny rozpuszcza się w mieszaninie złożonej z 40 ml izopropanolu, 40 ml acetonu oraz 6,8 ml wody. Roztwór miesza się z 0,2 g węgla odbarwiającego i 0,4 g ziemi okrzemkowej i sączy. Przesącz ogrzewa się do wrzenia pod chłodnicą zwrotną stale mieszając w ciągu 1 godziny. Wydzielone kryształy odsączają się, przemywa małą ilością acetonu i suszy 2 godziny pod próżnią w temperaturze około 45°C.

Otrzymuje się 18,8 g chlorowodoru oxytetracykliny o ciężarze nasypowym 0,7 kg/litr oraz wytrzymującego próbę na sypkość.

Przykład III. 20 g dwuwodnej zasady oxytetracykliny rozpuszcza się w mieszaninie złożonej z 40 ml butanolu, 40 ml acetonu oraz 5,6 ml stężonego kwasu solnego. Dodaje się 0,2 g węgla odbarwiającego i 0,4 g ziemi okrzemkowej, poczym sączy się. Przesącz ogrzewa się do wrzenia pod chłodnicą zwrotną stale mieszając w ciągu 1 godziny. Wydzielone kryształy chlorowodoru oxytetracykliny odsączają się i przemywa niewielką ilością acetonu po czym suszy pod próżnią w ciągu 2 godzin w temperaturze około 45°C.

Otrzymany produkt w ilości 17,6 g wykazuje ciężar nasypowy = 0,7 kg/litr oraz wytrzymuje próbę na sypkość.

Przykład IV. 20 g dwuwodnej zasady oxytetracykliny rozpuszcza się w mieszaninie złożonej z 40 ml izopropanolu, 40 ml metyloizobutyloketonu oraz 5,6 ml stężonego kwasu solnego. Dodaje się następnie 0,2 g węgla odbarwiającego, 0,4 g ziemi okrzemkowej, sączy i przesącz ogrzewa pod chłod-

nicą zwrotną do wrzenia w ciągu 1 godziny przy stałym mieszaniu.

Wydzielone kryształy sączy się, przemywa niewielką ilością acetonu i suszy pod próżnią w temperaturze około 45°C w ciągu 2 godzin. Otrzymuje się 16,9 g produktu wykazującego ciężar nasypowy 0,69 kg/litr oraz wytrzymującego próbę na sypkość.

Przykład V. 20 g dwuwodnej zasady oxytetracykliny rozpuszcza się w mieszaninie złożonej z 40 ml etanolu, 40 ml acetonu oraz 5,6 ml stężonego kwasu solnego. Dodaje się 0,2 g węgla odbarwiającego, 0,4 g ziemi okrzemkowej i sączy. Przesącz ogrzewa się, stale mieszając, pod chłodnicą zwrotną do wrzenia w ciągu 1 godziny.

Wydzielone kryształy odsąca się, przemywa niewielką ilością acetonu i suszy pod próżnią w temperaturze około 45°C w ciągu 2 godzin. Otrzymuje się 14,5 g produktu o ciężarze nasypowym 0,68 kg/litr wytrzymującego próbę na sypkość.

Przykład VI. 20 g dwuwodnej zasady oxytetracykliny rozpuszcza się w mieszaninie złożonej z 40 ml β -etoksyetanolu, 40 ml acetonu oraz 5,6 ml stężonego kwasu solnego. Dodaje się 0,2 g węgla

odbarwiającego, 0,4 ziemi okrzemkowej i sączy.

Przesącz ogrzewa się do wrzenia pod chłodnicą zwrotną przy stałym mieszaniu w ciągu 1 godziny. Wydzielone kryształy sączy się, przemywa niewielką ilością acetonu i suszy 2 godziny pod próżnią w temperaturze około 45°C. Otrzymuje się 15,4 g chlorowodoru oxytetracykliny. Produkt posiada ciężar nasypowy 0,7 kg/litr oraz wytrzymuje próbę na sypkość.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób otrzymywania chlorowodoru oxytetracykliny o ciężarze nasypowym powyżej 0,6 kg/litr przez krystalizację z rozpuszczalników organicznych, **znamienny tym**, że wolną zasadę lub chlorowodorek oxytetracykliny krystalizuje się z trójskładnikowego układu rozpuszczalników zawierającego wodę, alkohol alifatyczny, zawierający do 5 atomów C i keton alifatyczny.
2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że stosuje się mieszaninę rozpuszczalników w której zawartość wody wynosi 2—20% najkorzystniej 6—8%.

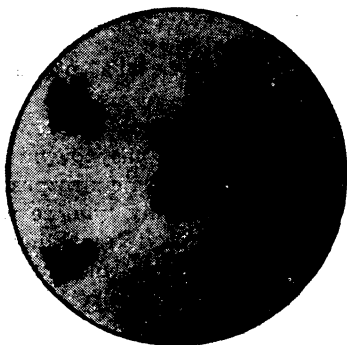


Fig. 1



Fig. 2



Fig. 3



Fig. 4



Fig. 5



Fig. 6



Fig. 7

BIBLIOTEKA

Urzedu Patentowego
100 / 1000000 / 100 / 1000000