



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVEDČENÍU

(22) Prihlášené 22 01 86
(21) (PV 484-86.Y)

(40) Zverejnené 14 05 87

(45) Vydané 15 11 88

254211
(11) (B1)

(51) Int. Cl.⁴
C 07 D 501/12
C 07 D 501/20

(75)

Autor vynálezu

TEGZOVÁ MÁRIA ing., MODRA, VEVERKA MIROSLAV ing. CSc.,
BRATISLAVA

(54) **Spôsob prípravy kryštalickej sterilnej sódnej soli kyseliny
7-[(2-tienyl)acetamido]cefalosporánovej**

1

2

Riešenie sa týka spôsobu prípravy kryš-
talickej sterilnej sódnej soli kyseliny 7-[(2-
-tienyl)acetamido]cefalosporánovej, ktorá
je rýchlo rozpustná v obvyklých farmaceu-
tických rozpúšťadlách pre parenterálne po-
užitie. Látka sa používa pri liečbe bakteriál-
nych infekcií. Kryštalická soľ sa pripravuje
zmiešaním sterilných vodných alebo vodno-
alkanolických roztokov so sterilným alka-
nolom pri teplote 5 °C až 40 °C a pH 4,5 až
8,5.

Vynález sa týka prípravy kryštalickej sterilnej sódnej soli kyseliny 7-[(2-tienyl)acetamido]cefalosporánovej, ktorá je rýchlorozpustná v obvyklých farmaceutických rozpúšťadlách vhodných na parenterálne použitie. Zlúčenina sa používa ako antibiotikum pri liečbe infekcií spôsobených grampozitívnymi a gramnegatívnymi baktériami.

Príprava sterilnej sódnej soli kyseliny 7-[(2-tienyl)acetamido]cefalosporánovej je opísaná v americkom patentovom spise číslo 4 029 655 lyofilizáciou, vyžadujúcou viac ako 24 hodín na ukončenie jedného cyklu. V americkom patentovom spise č. 4 132 848 je opísaná lyofilizácia, pri ktorej je nutné použiť vákuum 0,16 kPa a vymrazenie je dosiahnuté pri teplote -40°C .

Firma National Res. Develop. Corp. si chráni (brit. pat. spis č. 1 232 656) prípravu ultračistého cefalotínu zbaveného polymérnych materiálov dialýzou, frakcionáciou a ultrafiltráciou. Sterilnú rýchlorozpustnú a kryštalickú sódu soľ cefalotínu je možné pripraviť lyofilizáciou zo zmesi rozpúšťadiel (belg. pat. č. 861 135).

Nevýhodou doterajších postupov pre získanie sterilnej sódnej soli kyseliny 7-[(2-tienyl)acetamido]cefalosporánovej je pri použití sublimačných techník nutnosť dosiahnuť vysoké vákuum a nízke teploty, resp. použiť náročné zariadenia a pomocné látky. Takéto postupy sú zdrojom vysokej ceny sterilného produktu.

Vynález rieši spôsob prípravy sterilnej sódnej soli kyseliny 7-[(2-tienyl)acetamido]cefalosporánovej v kryštalickej forme z jej sterilného vodného alebo vodnoalkanolickeho roztoku, kde alkanol má 1 až 3 atómy uhlíka, ktorého podstata spočíva v tom, že k produktu sa pri hodnote pH 4,5 až 8,5 a teplote 5 až 40°C postupne pridáva sterilný alkanol s 1 až 3 atómami uhlíku v množstve 1,43 až 12,42 l/kg soli tak, aby sa vytvoril metastabilný stav a ďalším prídavkom sterilného alkanolu s 1 až 3 atómami uhlíku pri teplote 15 až -10°C vykryštalizuje sterilná soľ.

Výhodou postupu podľa vynálezu, dôležitou z priemyselného hľadiska, je v porovnaní s prípravou sterilnej soli lyofilizáciou, zníženie nárokov na aparatúru, energiu a personálne obsadenie, dosiahnutie vysokej kryštalinity sterilného produktu. Zabezpečuje dostatočnú stabilitu popri rýchlej rozpustnosti vo vhodných rozpúšťadlách pre parenterálne použitie.

Spôsob prevedenia podľa vynálezu sa uskutočňuje tak, že nesterilná sodná soľ cefalotínu sa rozpustí v systéme voda-alkanol, kde alkanol má 1 až 3 atómy uhlíku a obsah vody je 50 až 98 % objemových, alebo vo vode. Koncentrácia sódnej soli cefalotínu sa volí tak, aby došlo k vytvoreniu 14 až 40 % roztoku, pričom preferovaný je 25 až 35 %-ný roztok.

Udané percentuálne pomery sa vzťahujú na hmotnostné percentá. Vzniklý roztok mô-

že mať hodnotu pH 4,5 až 8,5, alebo získanie optimálnych hodnôt pH 4,5 až 8,5 sa dosiahne prídavkom pufrujúcich činidiel, ako sú netoxické soli organických kyselín, napr. citrónan sodný, alebo netoxických anorganických solí, napr. hydrogénuhličitan sodný. Farmaceuticky akceptovateľné soli sa môžu pridať k roztoku sódnej soli cefalotínu buď vo forme vodného, alebo vodnoalkanolickeho roztoku, s výhodou bez rozpúšťadla.

Sterilizácia vodného alebo vodnoalkanolickeho roztoku sódnej soli sa uskutočňuje filtráciou cez sterilný filter bežne používaným spôsobom, napr. 0,45 μm Millipore-membránový filter do sterilného kryštalizačného zariadenia. Následne sa k sterilnému roztoku pri teplote 5 až 40°C pridáva s 1 až 3 atómami uhlíku v takom množstve a s takou rýchlosťou, aby došlo k vytvoreniu metastabilného stavu. Prakticky to znamená podľa druhu alkanolu pridať tento v množstve 1,43 až 12,42 l/kg soli cefalotínu na vytvorenie metastabilného stavu.

Kryštalizácia zrážaním a tvorba metastabilného stavu sú dostatočne známe a diskutované, napr. v Söbnel O., Chemický priemysel 34 (59) 505 (1984), alebo Veverka F., Nyvlt J., ibid. 34 (59) 623 (1984). Pri praktickom prevedení šírka metastabilnej oblasti udáva podchladenie s objavením sa kryštalizačných zárodkov v roztoku, výhodne pozvoľne chladeného, za súčasného kontinálneho prídavku ďalšieho podielu alkanolu s počtom atómov uhlíka 1 až 3 k roztoku. Po ochladení na teplotu 5 až -10°C sa kryštalizačná masa mieša ešte 1 až 3 hodiny na ukončenie solidifikácie. Vylúčený produkt sa izoluje bežným spôsobom, ako je filtrácia alebo odstredovanie, s výhodou následne premyť s acetónom na dokonalé vysušenie kryštalického produktu. Alternatívne je možné pre zlepšenie reologických vlastností kryštálu pred rozpúšťaním do sterilných ampúl, premyť produkt roztokom alkanolickeým s počtom uhlíkov 1 až 3, alebo acetónovým obsahujúcim antistatické prísady, ako napr. Cremophor 09, alebo Tween. Použitie povrchovo aktívnych látok k tomuto účelu je odborníkom dostatočne známe.

Pripravená sterilná sodná soľ cefalotínu nekryštalizuje ako hydrát a strata sušením je menšia ako 1,5 %. Pri stanovení RTG metódou bola určená kryštalinita väčšia ako 95 % a veľkosť kryštálov 10 až 60 μm . Podrobnosti jednotlivých spôsobov prevedenia sú uvedené v nasledujúcich príkladoch bez toho, že by sa na tieto výlučne obmedzovali.

Príklad 1

Do kotla umiestneného v sterilnej časti zariadenia sa pretlačí roztok 2 kg nesterilnej sódnej soli kyseliny 7-[(2-tienyl)acetamido]cefalosporánovej a 0,053 kg hydro-

génuhličitanu sodného ČsL 3 v 7 l vody pre injekcie ČsL 3 cez antimikrobiálny filter a tlakový filter. K miešajúcemu sa obsahu kotla sa pridá (cez antimikrobiálny filter) pri teplote 25 °C 15 l izopropylalkoholu. Roztok sa pozvoľne chladí na teplotu 5 °C a nechá stáť 15 minút. Následne sa pridá 49 l izopropylalkoholu za súčasného chladenia na -10 °C. Reakčná masa sa nechá stáť 3 hodiny: Vylúčený produkt sa odstredí a vloží späť do kotla a suspenduje s 35 l acetónu a 0,0025 kg Cremophoru 09. Produkt sa dôsledne odstredí a suší vo vákuovej sušiarňi pri teplote 10 °C a vákuu 0,6 kPa. Získa sa 1,85 kg sterilnej sodnej soli. Kryštalinita 96 percent.

Príklad 2

Do kotla umiestneného v sterilnej časti zariadenia sa cez antimikrobiálny filter a tlakový filter pretlačí roztok 2 kg nesterilnej sodnej soli kyseliny 7-[(2-tienyl)acetamido]cefalosporánovej a 0,004 kg citrónanu sodného ČsL 3 v 7 l vody pre injekcie ČsL 3 a 7 l izopropylalkoholu. K miešajúcemu sa obsahu kotla sa pridá pri laboratórnej teplote 9 l izopropylalkoholu. K vzniklému nepriehľadnému roztoku sa následne pridá 40 l izopropanolu a obsah kotla sa postupne chladí na 5 °C počas 2 hodín. Vylúčený produkt sa odstredí, premyje 20 l acetónu a vysuší pri teplote 30 °C vo vákuovej sušiarňi za vákuu 0,6 kPa. Získa sa 1,6 kilogramov sterilnej sodnej soli. Kryštalinita 95 %.

Príklad 3

Podľa príkladu 2 bolo pripravených 1,54 kilogramov sterilnej sodnej soli s tým, že namiesto izopropylalkoholu sa použil etanol. Kryštalinita 96 %.

Príklad 4

Z odmerky sa cez antimikrobiálny filter pretlačí do kotla v sterilnej časti aparatury 9 l izopropylalkoholu. Obsah kotla sa zohreje na teplotu 40 °C a cez tlakový filter a antimikrobiálny filter sa pridá roztok 2 kg soli kyseliny 7-[(2-tienyl)acetamido]cefalosporánovej v 7 l vody pre injekcie ČsL 3 a 7 l izopropylalkoholu. Zmes sa po krátkom rozmiešaní prudko ochladí na -10 °C a následne sa pridá 45 l izopropylalkoholu. Po 1 hodinovom stání v reaktore sa mieša ešte 2 hodiny a vylúčený produkt sa odstredí a na odstredivku sa premyje disperziou 0,0015 kilogramov Cremophoru 09 v 1,5 l 70 %-ného etanolu. Produkt sa dôkladne odstredí a suší vo vákuovej sušiarňi pri teplote 30 °C a vákuu 0,6 kPa. Získa sa 1,75 kg sterilnej sodnej soli. Kryštalinita 96 %.

Príklad 5

Postupom podľa príkladu 2 s tým, že sa na vytvorenie roztoku sodnej soli použilo 7 l vody a 14,4 l etanolu a na vylúčenie 55 l izopropylalkoholu bolo pripravené 1,35 kg sterilnej sodnej soli. Kryštalinita 92 %.

PREDMET VYNÁLEZU

Spôsob prípravy kryštalickej sterilnej sodnej soli kyseliny 7-[(2-tienyl)acetamido]cefalosporánovej z jej sterilného vodného alebo vodnoalkanolickeho roztoku, kde alkanol má 1 až 3 atómy uhlíka, vyznačujúci sa tým, že k roztoku sa pri hodnote pH 4,5 až 8,5 a teplote 5 až 40 °C postupne pridáva

sterilný alkanol s 1 až 3 atómami uhlíku v množstve 1,43 až 12,42 l/kg soli tak, aby sa vytvoril metastabilný stav a ďalším prídavkom sterilného alkanolu s 1 až 3 atómami uhlíku pri teplote 15 až -10 °C vykryštalizuje sterilná sodná soľ.