



A61 K 21/00

POLSKIEJ RZECZYPOSPOLITEJ LUDOWEJ OPIS PATENTOWY

Nr 42402

Kl 30 h, 2/36

Josef Hoffman

Nachod, Czechosłowacja

Prokop Malek

Praga, Czechosłowacja

Milos Herold

Praga-Sporilov, Czechosłowacja

Jirina Capkova

Praga, Czechosłowacja

Miroslav Hermánský

Praga, Czechosłowacja

Miroslav Vondracek

Roztoky k. Pragi, Czechosłowacja

Jiri Kolc

Dolní Pocerice, Czechosłowacja

Sposób wytwarzania środków leczniczych, zwłaszcza preparatów zawierających zasadowe antybiotyki

Patent trwa od dnia 12 września 1957 r.

Pierwszeństwo: 19 września 1956 r. dla zastrz. 1, 4, 5, 6, 7, 8;

20 maja 1957 r. dla zastrz. 2, 3 (Czechosłowacja).

Pośród zasadowych antybiotyków znajdują się niektóre pełnowartościowe środki lecznicze, które są czynne zarówno przeciw mikrobom Gram — dodatnim, jak i Gram ujemnym.

Jako przedstawicieli tego szeregu można wymienić streptomycynę, dwuhydrostreptomycynę, streptotrycynę, neomycynę i viomycynę.

Obok korzystnych właściwości przeciwbakteryjnych substancje te wykazują wady, a mianowicie są dość toksyczne, zostają wydzielone z organizmu stosunkowo szybko i poza tym nie pozwalają dość często na osiągnięcie dostatecznego stężenia, właśnie w tych częściach ciała i tych narządach, w których najbardziej pożądana jest ich działanie terapeutyczne.

Toksyczność tych antybiotyków ogranicza podawanie ich w takich dawkach, które pozwalałyby na osiągnięcie pożądanej koncentracji

w tkankach. W związku z tym, aby osiągnąć odpowiednią koncentrację w tkankach, konieczne jest podawanie ich w większych dawkach, co prowadzi do zwiększenia toksyczności i może spowodować uszkodzenia narządów.

tych antybiotyków w odnośnych narządach. Z tego powodu zadano sobie wiele trudu, aby wynaleźć odpowiedni preparat, którego obniżona toksyczność umożliwiałaby stosowanie go w większych dawkach. Stwierdzono, że zasadowe antybiotyki, jak również inne zasadowe środki lecznicze tworzą rozpuszczalne sole z polimerami rozpuszczalnymi w wodzie, tworzącymi aniony i że sole te posiadają bardzo korzystne właściwości terapeutyczne. Są one znacznie mniej toksyczne od zasad lub ich soli z kwasami mineralnymi, które dotychczas były powszechnie stosowane (w przeliczeniu na czynną zasadę), pozwalają się aplikować bez zarzutu, a poza tym wykazują jeszcze inne nieoczekiwane korzyści.

Okres terapeutycznego działania tych preparatów w tkance i płynie ustrojowym organizmu jest przedłużony do kilku dni.

Zaobserwowano, że makrocząsteczkowe sole zasadowego środka leczniczego przenikają łatwo do obiegu limfatycznego i gromadzą się tam.

Przez tę drogę, normalnie słabo zabezpieczoną, zostaje usunięta możliwość wtórnej infekcji przez bakterie chorobowe. Stąd środek leczniczy zostaje stopniowo przekazywany pozostałym organom, przez co zapewnia się korzystne przedłużenie jego działania. Jako makrocząsteczkowe substancje, tworzące aniony nadają się liczne i rozmaite rozpuszczalne w wodzie polimery i polikondensaty na przykład takie, które posiadają w swoim liniowym łańcuchu głównym liczne grupy tworzące aniony jak grupa $-\text{COOH}$, $-\text{SO}_3\text{H}$, $-\text{O.SO}_3\text{H}$, $-\text{O.PO}(\text{OH})_2$ i inne. Długość łańcucha może wahać się w szerokich granicach i jest właściwie ograniczona wyłącznie lekkością roztworu.

Silnie rozgałęzione lub trójwymiarowe polimery są na ogół mniej odpowiednie, ponieważ nawet nisko spolimeryzowane wykazują gorszą rozpuszczalność albo co najmniej silnie skłaniają się do żelowania.

Budowa polimerów może być różnego rodzaju. Jeśli stosuje się trwałe polimery tylko z łańcuchem węglowym (polimery winylowe i akrylowe), wtedy wskazane jest wybierać związki spolimeryzowane, ażeby ułatwić wydzielenie reszty z organizmu.

Najlepiej jednak nadają się takie makromolekularne substancje tworzące aniony, które dają się mniej lub więcej łatwo rozszczepić w organizmie, na przykład takie, które w głównym łańcuchu posiadają kilka łatwo odszczepiających się grup heterogennych jak na przykład grupę amidową, estrową, eterową, acetalową

albo podobne. Przy tym korzystne jest stosowanie takich polimerów, które spokrewnione są z organizmem ludzkim albo takich, które zazwyczaj znajdują się w łatwo strawnych środkach spożywczych, jak na przykład pochodnych glikogenu, inuliny dekstranu, skrobi, oligo lub polipepsydów itp.

Spośród znanych polimerów tworzących aniony można zastosować w sposobie według wynalazku na przykład: kwas poliakrylowy, kwas polimetakrylowy, polimery i kopolimery rozmaitych nienasyconych kwasów karboksylowych lub wielokarboksylowych, jak na przykład kopolimery kwasu maleinowego lub itakonowego z kwasem akrylowym lub metakrylowym, krótko mówiąc wszystkie organiczne i organicznieorganiczne nietrujące kwasy wielozasadowe, których sole metali alkalicznych są łatwo rozpuszczalne w wodzie.

Dalej stosować można alkohol poliwinylowy zestryfikowany częściowo lub całkowicie kwasem siarkowym, zawierający liczne grupy $-\text{O.SO}_3\text{H}$, sulfonowane (siarczkowane) albo fosforylowane amylozy, dekstryny, roślinne substancje gumowate lub śluzowate, glikoproteidy, kwasy poligalakturnonowe lub polimanuronowe, kwas alginowy, syntetyczne kwaśne polipeptydy, które mogą być wytworzone przez polireakcję bezwodnika N-karboksylowego kwasu amino-dwukarboksylowego lub jego estru (z następującym po tym zmydleniem grup estrowych), dalej związki tego samego bezwodnika N-karboksylowego z polipeptydami, pochodne polisacharydów, które powstają przez działanie kwasu jednochlorowocooctowego albo bezwodników kwasów dwukarboksylowych, jak na przykład bezwodnika kwasu bursztynowego, albo również nitrylu akrylowego (z późniejszym zmydleniem grup nitrylowych) na rozmaite, ewentualnie uprzednio zalkalizowane polisacharydy, rozpuszczalne w wodzie pochodne celulozy, chityny itp.

Naturalnie mogą być zastosowane poszczególne frakcje tych polimerów albo produkty częściowo zdepolimeryzowane.

Podane tutaj przykłady służą jedynie do bliższego objaśnienia sposobu według wynalazku i nie ograniczają liczby dających się zastosować rozpuszczalnych polimerów, tworzących aniony.

Obok zasadowych antybiotyków można zastosować takie niektóre inne zasadowe środki lecznicze w połączeniu z rozpuszczalnymi polimerami, tworzącymi aniony.

Przykładowo można wymienić następujące zasadowe środki lecznicze: zasadowe estry i inne

zasadowe związki, zawierające azot o działaniu znieczulającym, cytostatycznym, tuberkulozostatycznym, antyhistaminicznym i innym, rozmaite naturalne albo syntetyczne alkaloidy albo ich mieszaniny itp.

Również i te środki lecznicze w połączeniu z rozpuszczalnymi polimerami, tworzącymi aniony, wykazują wyżej wymienione zalety.

Ażby podwyższyć rozpuszczalność w wodzie spolimeryzowanych soli zasadowych środków leczniczych z makromolekularnymi substancjami tworzącymi aniony, można w ten sposób dobrać stosunki stechiometryczne, ażeby jedynie jedna część grup tworzących aniony kwasu wielozasadowego była nasycona zasadowymi środkami leczniczymi, druga zaś kationami metali alkalicznych lub grupą amonową.

Tego rodzaju podwójne sole wyróżniają się jeszcze niższą toksycznością.

Ten sam wynik osiąga się jeśli najpierw przygotowuje się normalną, przeważnie nierozpuszczalną sól zasadowego środka leczniczego z wielozasadowym spolimeryzowanym kwasem, a następnie przeprowadzi się ją w sól rozpuszczalną za pomocą soli metalu alkalicznego lub soli amonowej, jak na przykład chlorku sodowego lub siarczanu amonowego.

Jest również możliwe łączenie jednej cząsteczki polimeru z dwoma albo więcej środkami leczniczymi, na przykład z antybiotykiem i środkiem znieczulającym.

Przy solubilizacji normalną solą zostaje wyparta ze związku jedna część zasadowej cząsteczki środka leczniczego. Ten sposób może być stosowany zwłaszcza wtedy, jeśli wskazane jest wspólne aplikowanie związanego i wolnego środka leczniczego.

Właściwe wytwarzanie wielosoli według wynalazku może być prowadzone w różny sposób. Można na przykład bezpośrednio zobojętniać wodny roztwór wolnego kwasu wielozasadowego, zasadowym środkiem leczniczym (całkowicie lub częściowo z następnym dodatkiem soli metali alkalicznych lub soli amonowej, na przykład chlorku sodowego).

Można jednak również na rozpuszczalną w wodzie sól środka leczniczego (na przykład chlorowodoru albo siarczanu) działać solą metalu alkalicznego kwasu wielozasadowego.

Przy określonych stosunkach ilościowych powstaje osad soli, który albo przez dodatek soli solubilizującej rozpuszcza się albo zawiesza w odpowiednim środowisku. Jeśli w tym przypadku użyje się nadmiaru soli metalu alkalicznego kwasu wielozasadowego, wówczas otrzymuje się bezpośrednio rozpuszczalną w wodzie

sól zasadową środka leczniczego z kwasem wielozasadowym. Sposób wytwarzania wybiera się w zależności od pożądanej zawartości elektrolitu w powstałym roztworze.

Do solubilizacji mogą być również stosowane sole metali alkalicznych lub soli amonowej takich kwaśnych związków, które mogą wywierać pożądane działanie terapeutyczne, jak na przykład sól sodowa kwasu p-aminosalicylowego, sole sodowe kwasów działających znieczulająco, na przykład różnych kwasów barbiturowych itp.

Jasne jest, że preparaty te można wytwarzać w warunkach sterylnych, w związku z czym otrzymuje się roztwory nadające się do bezpośredniego zastosowania pozajelitowego. Otrzymane w ten sposób roztwory można również suszyć w warunkach sterylnych. Możliwe jest także i mieszanie sterylnych składników reakcji w postaci suchych proszków, tak że przereagowanie do pożądanego produktu następuje dopiero po rozpuszczeniu w wodzie. Wymienione przykłady nie wyczerpują wszystkich możliwości właściwego wytwarzania produktu. Na przykład można działać na siarczan zasadowego środka leczniczego solami ziem alkalicznych wielokwasów w wodnym roztworze, oddzielić wytrącony nierozpuszczalny siarczan metali ziem alkalicznych i odparować otrzymany roztwór wielosoli środka leczniczego. Dalsza możliwość polega na tym, że sól zasadowego środka leczniczego miesza się z solą otrzymaną z kwasu wielozasadowego i odpowiedniej aminy, a wielosól środka leczniczego wytrąca się z roztworu za pomocą rozpuszczalnika organicznego.

Ten nowy sposób objaśniają bliżej następujące przykłady:

Przykład I. 139 g siarczanu streptomycyny o mocy 720 jednostek/mg (co odpowiada 100 g czystej zasady streptomycyny) rozpuszcza się w 200 cm³ wody, po czym do otrzymanego roztworu dodaje się taką ilość 15%-owego wodnego roztworu polimetakrylanu sodowego, ażeby osad powstały w pierwszej chwili z powrotem rozpuścił się. Do tego celu zużywa się około 510 cm³ roztworu polimetakrylanu sodowego. Następnie roztwór rozcieńcza się wodą do objętości 1000 cm³, ażeby osiągnąć stężenie 100.000 jednostek/cm³.

Cały proces prowadzi się w warunkach sterylnych. Przy ustalaniu LD₅₀ (dla myszy) wartość ta wyniosła 590.000 jednostek/kg. Sam siarczan streptomycyny nie poddawany powyższej przeróbce wykazywał wartość zaledwie 105.000 jednostek/kg.

Przykład II. 66 g jałowego, sproszkowanego siarczanu dwuhydropstreptomycyny (760 jednostek/mg) miesza się dokładnie z 45 g suchego jałowego, sproszkowanego polimetakrylanu sodowego. Shomogenizowana mieszanina daje preparat klarownie rozpuszczalny w wodzie o mocy 450 jednostek/mg, który w przeciwieństwie do pierwotnego siarczanu dwuhydropstreptomycyny wykazuje w stosunku do myszy 6,5-krotne obniżenie toksyczności.

Przykład III. 120 g siarczanu dwuhydropstreptomycyny (750 jednostek/mg) w postaci sproszkowanej dokładnie homogenizuje się z 60 g polimetakrylanu sodowego i 100 g p-aminosaliicylanu sodowego. Otrzymany w ten sposób preparat jest łatwo rozpuszczalny w wodzie i przy bardzo małej toksyczności utrzymuje się na czynnym poziomie w czasie wielokrotnie przedłużonym.

Przykład IV. 50 g wyjałowionego, sproszkowanego siarczanu neomycyny miesza się starannie z 40 g wyjałowionego, sproszkowanego polimetakrylanu sodowego. Produkt jest rozpuszczalny w wodzie i wykazuje 5-krotnie obniżoną toksyczność. LD_{50} (dla myszy) wynosi 127.000 jednostek/kg w porównaniu z wyjściowym siarczanem neomycyny, który wykazuje $LD_{50} = 25$ jednostek/kg.

Przykład V. 5 l. surowego koncentratu streptotrycyny (siarczanu streptotrycyny) z 10500 gamma zasady streptotrycyny na 1 litr wytrąca się 5%-wym roztworem polimetakrylanu sodowego aż do przestania tworzenia się osadu. Gumowaty, nierozpuszczalny produkt (polimetakrylan streptotrycyny) oddziela się przez dekantację i następnie rozpuszcza w ściśle niezbędnej ilości 1%-owego roztworu polimetakrylanu sodowego. Roztwór sterylizuje się przez filtrację i suchą substancję otrzymuje się przez wymrażanie w próżni.

Substancję tę w stanie wyjałowionym napełnia się do ampulek.

Przykład VI. 10 g siarczanu streptomycyny (750 jednostek/mg) rozpuszcza się w 12 cm³ wody destylowanej, po czym do roztworu dodaje się 18 g soli sodowej kwasu poliaminowego, który powstał przez katalityczną hydrogenolizę estru benzylowego, wytworzonego przez polimeryzację bezwodnika benzylo-L-glutaminianu (Blent, Karlson: J. Am. Chem. Soc. 78, 941 — 1956). Otrzymaną przez zobojętnienie ługiem sodowym, sól sodową dodaje się w postaci 10%-go roztworu. Otrzymany klarowny roztwór daje po liofilizacji produkt biały, sproszkowany, łatwo rozpuszczalny w wodzie, który nadaje się do stosowania pozajelitowego.

Przykład VII. 10 g siarczanu streptomycyny w warunkach sterylnych dokładnie miesza się z 30 g siarczanu sodowodekstranowego (ciężar cząsteczkowy 7000, zawartość siarki 14,2%). Przez rozpuszczenie w wodzie powstaje klarowny roztwór, który zawiera sól streptomycyny z nadmiarem siarczanu dekstranu i może być bezpośrednio zastosowany pozajelitowo.

Przykład VIII. 3 g siarczanu neomycyny o zawartości 2,05 g zasady neomycyny miesza się w warunkach sterylnych z roztworem 8 g soli sodowej sulfonowanej inuliny w 18 cm³ wody. Otrzymany w ten sposób roztwór może być albo przerobiony przez liofilizację na suchy preparat albo użyty bezpośrednio do iniekcji.

Przykład IX. 5 g siarczanu viomycyny, rozpuszczonego w 20 cm³ wody destylowanej miesza się z roztworem 8 g soli sodowej sulfonowanego glikogenu w 20 cm³ wody destylowanej. Wytrąconą nierozpuszczalną sól antybiotyku dekantuje się, rozpuszcza w małej ilości wody po dodaniu 0,5 g soli kuchennej, a roztwór sterylizuje przez filtrację.

Przykład X. 7 g sulfonowanej amylozy zobojętnia się w wodnym roztworze 4 g zasady dwuhydropstreptomycyny. Powstaje roztwór, który po sterylizacji przez filtrację jest trwały i nadaje się do stosowania pozajelitowego.

Przykład XI. 3 g trójetylenomelaminy w stanie sproszkowanym miesza się z 5 g soli sodowej sulfonowanego alkoholu poliwinylowego, homogenizuje i wyjałowiony preparat wprowadza do ampulek o ustalonych dawkach. Przez rozpuszczenie w wodzie przed iniekcją przebiega reakcja w czasie której, powstaje sól rozpuszczalna w wodzie.

Przykład XII. 6,5 g chlorowodoru morfiny dodaje się do wodnego roztworu 8 g soli sodowej sulfonowanej amylozy. Ponieważ składnika wytwarzającego anion użyto w stechiometrycznym nadmiarze, powstaje bezpośrednio klarowny roztwór, z którego na drodze liofilizacji można otrzymać substancję stałą, rozpuszczalną w wodzie i nadającą się do przygotowywania roztworów do iniekcji.

Przykład XIII. Wodny roztwór 15 g sulfonowanej pektyny zobojętnia się 9,2 g zasady prokainowej. Roztwór zobojętniony do wartości pH = 5 i wysterylizowany na drodze filtracji może być stosowany pozajelitowo.

Przykład XIV. 5 g częściowo rozłożonego kwasu nukleinowego z drożdży miesza się w wodnym roztworze z 3 g siarczanu streptomycyny.

Roztwór zawiera sól streptomycyny, w której zasada związana jest z resztą fosforylową, przy czym stechiometryczny nadmiar kwasu nukleinowego, powoduje rozpuszczalność. Po przeprowadzeniu sterylizacji przez filtrację i po liofilizacji otrzymuje się preparat, nadający się do stosowania pozajelitowego.

Przykład XV. 10 g siarczanu streptomycyny (750 jednostek/mg) rozpuszcza się w 14 cm³ wody i w warunkach sterylnych miesza z roztworem 15 g soli sodowej karboksymetyloamylazy. Po wysuszeniu przez liofilizację otrzymuje się produkt o 325 jednostkach/mg, który może być bezpośrednio stosowany pozajelitowo.

Przykład XVI. Wodny roztwór 25 g kwaśnego estru, otrzymanego przez działanie dekstranu na bezwodnik kwasu bursztynowego, zobojętnia się roztworem 14,2 g zasady dwuhydrostreptomycyny do wartości pH = 6,5.

Po liofilizacji otrzymuje się białą, sproszkowaną substancję łatwo rozpuszczalną w wodzie.

Przykład XVII. Roztwór 10 g siarczanu viomycyny (590 jednostek/mg) zadaje się roztworem soli sodowej pochodnej karboksymetylowej częściowo rozłożonej żywicy Resina Cerasi. Strącony gumowaty osad, oddziela się od roztworu macierzystego przez dekantację, a następnie rozpuszcza w 9%-owym roztworze tej samej soli sodowej częściowo zhydrolizowanej żywicy Rosina Cerasi. Powstaje roztwór o mocy 30.000 jednostek cm³. Roztwór liofilizuje się w zwykły sposób.

Przykład XVIII. 5 g chlorowodorku morfiny w stanie sproszkowanym miesza się z 12,5 g suchej, sproszkowanej kwaśnej soli sodowej karboksymetylowanej inuliny. Shomogenizowany proszek w stanie suchym dostatecznie trwały, daje przez rozpuszczenie w wodzie roztwór, nadający się bezpośrednio do celów iniekcji.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania środków leczniczych, zwłaszcza preparatów zawierających zasadowe antybiotyki, znamieny tym, że zasadowe środki lecznicze przeprowadza się w poliole rozpuszczalne w wodzie przez poddanie ich reakcji z liniowymi polimerami kwasów wielokarboksylowych.
2. Sposób według zastr. 1, znamieny tym, że zasadowe środki lecznicze poddaje się reakcji z wysokocząsteczkowymi polikwasami, zawierającymi kilka grup kwasowych COOH i wytworzonymi przez działanie kwasem jednochlorooctowym lub bezwodnikami kwasów dwukarboksylowych lub jednochlorkami kwasów dwukarboksylowych lub nitry-

lem kwasu akrylowego (z następnym zmydleniem) na polisacharydy i ich pochodne.

3. Sposób według zastr. 2, znamieny tym, że zasadowe środki lecznicze poddaje się reakcji z wysokocząsteczkowymi polikwasami, zawierającymi kilka grup $-SO_3H$ — O,SO_3H lub $-O,PO(OH)_2$.
4. Sposób według zastr. 1—3, znamieny tym, że wytwarza się najpierw sole nierozpuszczalne, ewentualnie trudnorozpuszczalne w wodzie, które wyosabia się w czystej postaci, a następnie przeprowadza do roztworu przez dodanie soli metali alkalicznych lub soli amonowych.
5. Sposób według zastr. 1—4, znamieny tym, że wytworzone najpierw sole nierozpuszczalne lub trudnorozpuszczalne przeprowadza się do roztworu przez dodanie soli metali alkalicznych albo soli amonowych o takim samym anionie kwasu wielozasadowego, jak w soli nierozpuszczalnej lub trudnorozpuszczalnej.
6. Sposób według zastr. 1—5, znamieny tym, że zasadowe środki lecznicze w postaci stabilnych soli miesza się na sucho i w stanie sproszkowanym z solą metalu alkalicznego polimeru tworzącego aniony, a następnie homogenizuje i rozsypuje w sterylnych warunkach do ampulek, przy czym stosunki molowe składników dobiera się tak, ażeby po rozcieńczeniu wodą powstawał przezroczysty, sterylny roztwór.
7. Sposób według zastr. 1, 4—6, znamieny tym, że stosuje się takie wysokocząsteczkowe polikwasy, które w każdym elementarnym członie łańcucha głównego posiadają co najmniej jedną grupę karboksylową.
8. Sposób według zastr. 1—7, znamieny tym, że do solubilizowania nierozpuszczalnej lub trudnorozpuszczalnej soli zasadowego środka leczniczego z wysokocząsteczkowym polikwasem stosuje się sól metalu alkalicznego lub sól amonową takiego kwasu, który jak na przykład kwas p-aminosalicylowy wykazuje samodzielne, ewentualnie synergetyczne działanie terapeutyczne.

Josef Hoffman
Prokop Malek
Milos Herold
Jirina Čápková
Miroslav Hermanský
Miroslav Vondracek
Jiri Kolc
Zastępca: mgr Józef Kamiński
rzecznik patentowy