

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

203199
(11) (B2)



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

(22) Přihlášeno 04 08 78
(21) (PV 5139-78)
(32) (31) (33) Právo přednosti od 06 08 77
(P 27 35 587.9)
Německá spolková republika
(40) Zveřejněno 30 05 80
(45) Vydáno 15 10 83

(51) Int. Cl.³
A 61 K 31/495

(72)
Autor vynálezu

EHRHARDT LOTHAR dr., PATT LUDWIG dr. a
HARTMANN VOLKER dr., NORIMBERK (NSR)

(73)
Majitel patentu

SANDOZ A. G., BASILEJ (Švýcarsko)

(54) Způsob výroby stabilních roztoků hydrogenovaných námelových alkaloidů, popřípadě jejich syntetických derivátů

1

Vynález se týká způsobu výroby stabilních roztoků hydrogenovaných námelových alkaloidů, popřípadě jejich syntetických derivátů.

V DOS 2 555 481 se popisuje výroba stabilních roztoků námelových alkaloidů a jejich syntetických derivátů, jakož i jejich hydrogenovaných forem v rozpouštědle obsahujícím jednomocné a/nebo vícemocné alkoholy a nejvýše 40 hmotnostních % vody.

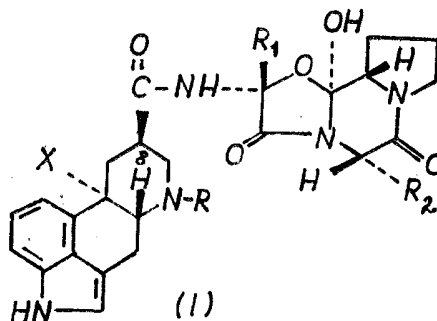
Nyní bylo zjištěno, že stabilitu roztoků hydrogenovaných námelových alkaloidů dále uvedeného obecného vzorce I je možno odvodit z jejich dielektrické konstanty a tím je dána možnost s jistotou předpovědět žádaný stabilizační efekt rozpouštědla na shora uvedené účinné látky.

Je známo, že stálost roztoků hydrogenovaných námelových alkaloidů silně klesá, když se nádoba, která tyto roztoky obsahuje, otevře. S překvapením bylo nyní zjištěno, že roztoky hydrogenovaných námelových alkaloidů, které obsahují jako rozpouštědla farmakologicky nezávadné alkoholy, popřípadě jejich směsi s vodou, přičemž dielektrická konstanta rozpouštědla, popřípadě směsi rozpouštědel není větší než 50, prodlužují trvanlivost hydrogenovaných námelových alkaloidů v otevřených

2

nádobách z dosavadních 2 až 3 měsíců na 3 až 4 roky.

Vynález se týká způsobu výroby stabilních roztoků hydrogenovaných námelových alkaloidů, popřípadě jejich syntetických derivátů, které obsahují 0,01 až 1 hmotnostní proc. hydrogenovaných námelových alkaloidů, popřípadě jejich syntetických derivátů obecného vzorce I,



v němž znamená

R vodík nebo alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, s výjimkou terc.butylové skupiny,

R₁ methylovou, ethylovou nebo isopropylovou skupinu,

R₂ isopropylovou, sek.butylovou, isobutylovou nebo benzylovou skupinu a

X vodík nebo methylovou skupinu, například dihydroergotaminu, dihydroergokryptinu, dihydroergokorninu a dihydroergokristinu, popřípadě jejich farmakologicky použitelných solí, například methansulfonátů, ve farmakologicky nezávadných jednomocných alkoholech nejvýše s 18 atomy uhlíku a/nebo ve vícemocných alkoholech nejvýše s 6 atomy uhlíku, popřípadě v polyalkoholech s molekulární hmotností až do 20 000, například v ethanolu, propylenglykolu a/nebo glycerinu, popřípadě v jejich směsích s vodou.

Výhodnými sloučeninami vzorce I jsou ty, v nichž znamená R methylovou skupinu, X vodík a R₁ isopropylovou nebo methylovou skupinu, přičemž R₁ znamená účelně methylovou skupinu, jestliže R₂ znamená benzylovou skupinu. Zejména výhodnými sloučeninami vzorce I, v němž znamená R methylovou skupinu a X vodík, jsou dihydro- α -ergokryptin (R₁ = isopropyl, R₂ = isobutyl), dihydro- β -ergokryptin (R₁ = isopropyl, R₂ = sek.butyl), dihydroergokornin (R₁ = R₂ = isopropyl), dihydroergokristin (R₁ = isopropyl, R₂ = benzyl) a dihydroergotamin (R₁ = methyl, R₂ = benzyl), jakož i jejich soli. Vhodnými solemi jsou soli s farmakologicky použitelnými kyselinami, například methansulfonáty, maleáty a tartráty.

Zvláště výhodnými sloučeninami jsou dihydroergotamin (DHE) a 1 : 1 : 1 molární směs dihydroergokryptinu ($\alpha : \beta = 2 : 1$), dihydroergokorninu a dihydroergokristinu (dihydroergotoxin).

Podle tohoto vynálezu se stabilní roztoky hydrogenovaných námelových alkaloidů, popřípadě jejich syntetických derivátů vyrábějí tím, že se použije rozpouštědla, popřípadě směsi rozpouštědel s dielektrickou konstantou ne větší než 50, například 30 až 46, a účinné látky se v tomto rozpouštědle, popřípadě ve směsi rozpouštědel rozpustí při teplotách od 15 do 20 °C.

Výhodně se používá rozpouštědla, popřípadě směsi rozpouštědel s dielektrickou konstantou 34 až 46.

Rozpouštědlo, popřípadě směs rozpouštědel obsahují výhodně vodu v množství do 40 hmotnostních %.

Farmakologicky nezávadné alkoholy zahrnují farmakologicky použitelné monofunkční alkoholy nejvýše s 18 atomy uhlíku, výhodně nejvýše s 10 atomy uhlíku, a zejména nejvýše s 3 atomy uhlíku. Z nich je výhodný zejména ethanol.

Dále se mohou podle vynálezu používat farmakologicky nezávadné vícemocné alkoholy nejvýše s 6, zejména však s 2 nebo 3 hydroxylovými skupinami a nejvýše s 6, zejména však s 2 nebo 3 atomy uhlíku, zejména glycerin a propylenglykol, avšak také vícemocné alkoholy ve formě farmakologicky nezávadných polyalkoholů, výhodně polyalkylenglykoly, zejména polyethylenglykol, nebo/a polypropylenglykol, po-

případě jejich kopolymery s molekulovou hmotností od 200 do 20 000, zejména od 200 do 600. Z těchto alkoholů je zvláště výhodný polyethylenglykol s molekulovou hmotností 400.

Shora uvedené jednomocné a vícemocné alkoholy se mohou podle vynálezu používat buď samotné, nebo výhodně ve formě svých směsí. Jestliže je některý z těchto jednomocných nebo vícemocných alkoholů při používané teplotě pevný, používá se účelně jako přídatného rozpouštědla alkoholu, který je při této teplotě kapalný.

Používá-li se směs, která se skládá z jednoho jednomocného a jednoho vícemocného alkoholu, například směsi ethanolu a propylenglykolu, pak mají být jednomocné a vícemocné alkoholy přítomny v hmotnostním poměru od 1 : 0,1 do 1 : 100, výhodně 1 : 1 do 1 : 10, zejména 1 : 1 až 1 : 4. Zvláště výhodný hmotnostní poměr činí 1 : 1 až 1 : 2, účelně 1 : 2.

Zejména výhodné jsou směsi ethanolu a propylenglykolu nebo ethanolu, propylenglykolu a glycerinu.

Roztoky podle vynálezu mohou dále obsahovat ještě jako přísady farmakologicky nezávadné organické estery a ethery, zejména shora uvedených jednomocných a vícemocných alkoholů s mastnými kyselinami s 12 až 18 atomy uhlíku, například s kyselinou stearovou, palmitovou nebo olejovou, popřípadě s mastnými alkoholy s 12 až 18 atomy uhlíku, například s laurylalkoholem, cetylalkoholem a stearylalkoholem.

Dielektrickou konstantu roztoku lze zjistit pomocí o sobě obvyklých měřicích metod. Uvést lze ponorný kondenzátor [model DFI 4, modifikovaný podle normy ASTM D 1531—595 a nabízený firmou Wissenschaftlich—Technische Werkstätte GmbH, Weilheim (NSR)]. Výhodná dielektrická konstanta roztoku má být menší než 50, zejména mezi 30 a 46, zcela zvláště mezi 34 a 46.

Podíl vody je určen opatřením, že dielektrická konstanta nemá být větší než 50.

Dielektrická konstanta vody činí přibližně 80 a alkoholů obecně mezi 25 a 40. Bylo zjištěno, že roztoky, které obsahují směs vody a jednoho nebo několika alkoholů jako rozpouštědlo, nemají při dielektrické konstantě ne větší než 50 obsah vody větší než 40 hmotnostních %. Shora uvedených výhodných hodnot dielektrické konstanty roztoků se dosáhne, jestliže obsah vody v roztocích činí 15 až 40 hmotnostních %, zejména 25 až 40 hmotnostních %, výhodně 30 až 40 hmotnostních %.

I když koncentrace hydrogenovaných námelových alkaloidů, popřípadě jejich derivátů a jejich solí v roztocích není kritickou podmínkou, doporučuje se používat roztoků s koncentrací účinné látky od 0,01 do 1 hmotnostního %, výhodně 0,1 až 0,5 hmotnostního %. Je samozřejmé, že použí-

vaná koncentrace závisí na příslušném účelu použití.

Tyto roztoky mohou kromě toho obsahovat ještě přísady podporující rozpustnost, například kyseliny, zejména kyselinu methansulfonovou, maleinovou, vinnou atd. Je však samozřejmé, že takovéto přísady disociovatelné na ionty nejsou zohledněny při měření dielektrické konstanty.

Roztoky podle vynálezu se připravují účelně rozpouštěním hydrogenovaných námelových alkaloidů, popřípadě jejich derivátů nebo solí ve směsi shora popsaných rozpouštědel a vody s dielektrickou konstantou ne větší než 50 účelně v inertní atmosféře, například v atmosféře dusíku, účelně za vyloučení denního světla, obvykle při teplotě místnosti (15 až 25 °C) za míchání. Použití inertní atmosféry, jakož i vyloučení denního světla jsou jen výhodná opatření, která nejsou s ohledem na vysokou stálost roztoku nutná. Potom se roztok za tlaku, výhodně — avšak nikoliv nutně — pod atmosférou inertního plynu, filtruje a roztok se plní do vhodných nádob.

Výroba směsí rozpouštědel se provádí o sobě známým způsobem, přičemž je účelné provádět výrobu při vyšších teplotách, tj. asi při 80 °C, jestliže je jedna ze složek rozpouštědel při teplotě místnosti pevná. Poměry ve směsi nejsou kritické. Výhodně se jako složka směsi volí ethanol, přesto není bezpodmínečně nutný.

Směs rozpouštědel vhodná pro orální aplikaci se skládá z ethanolu a propylenglykolu nebo ethanolu, propylenglykolu a glycerinu a obsahuje vodu v množství až

do 40 hmotnostních %, výhodně od 15 do 40 hmotnostních %, zejména od 25 do 40 hmotnostních %, a zcela zvláště od 30 do 40 hmotnostních %. Roztoky, které obsahují minimálně 15 hmotnostních % vody, mají pro orální aplikaci příznivou chuť.

Pro parenterální aplikaci není účelné používat směsí rozpouštědel, které obsahují více než 5 hmotnostních % ethanolu. Výhodným rozpouštědlem je propylenglykol obsahující až do 40 hmotnostních %, výhodně 15 až 40 hmotnostních % vody. Přítomnost minimálně 15 hmotnostních % vody snižuje také viskozitu roztoku a dovozuje snazší a méně bolestivou injekční aplikaci roztoku.

Sloučeniny vzorce I aplikované formou stabilního roztoku a jejich terapeutické účinky jsou známy.

Vynález blíže objasňují, avšak nikterak neomezuji následující příklady.

Příklad 1

A) Výroba směsí rozpouštědel

Směsí rozpouštědel č. 1 až 4 uvedené v následující tabulce se vyrobí tím, že se rozpouštědla popsaná v následující tabulce vzájemně smísí. V tabulce je udán obsah vody v hmotnostních % (přičemž je zohledněn 6% obsah vody v 94% ethanolu), jakož i zjištěná dielektrická konstanta. Ve všech čtyřech směsích jsou přítomny ethanol, glycerin a propylenglykol v hmotnostním poměru 33 : 26 : 41.

	směs č.			
	1	2	3	4
	(množství v g)			
ethanol (94%)	1183	1051	1992	1728
glycerin	869	773	1464	1272
propylenglykol	1391	1236	2344	2040
3				
destilovaná voda	30	686	2256	3056
podíl vody (hmotnostní %)	10,0	20,0	29,5	39,0
dielektrická konstanta	32,2	37,7	41,6	45,8

B) Příprava roztoků

V 1 litru směsi rozpouštědel č. 1 se rozpustí 1 g methansulfonátu dihydroergotaminu za míchání při teplotě místnosti (25 stupňů Celsia) a v atmosféře dusíku. Potom se za tlaku (tlak dusíku) provede filtrace a filtrát se používá k plnění do kapacích lahviček.

Příklad 2

V 1 litru směsi rozpouštědel č. 1, která byla připravena za sterilních podmínek, se za míchání a při teplotě místnosti rozpustí 2 g methansulfonátu dihydroergotaminu.

Po filtraci pod tlakem dusíku se filtrát používá k plnění do kapacích lahviček.

Příklad č. 3 až 8

Za použití postupů popsaných v příkladech 1 a 2 se za použití směsí rozpouštědel č. 2 až 4 místo směsi rozpouštědel č. 1 připraví roztoky účinných látek popsaných v příkladech 1 a 2 a dále se zpracovávají popsaným způsobem.

Příklad 9

Ve 100 ml směsi 80 hmotnostních dílů sterilního propylenglykolu a 20 hmotnost-

ních dílů vody (pro injekce) se při teplotě místnosti za míchání rozpustí 0,1 g methansulfonátu dihydroergotaminu. Po filtraci pod tlakem dusíku se roztok plní do sterilních ampulí, které pak obsahují vždy 1 ml roztoku s dielektrickou konstantou 41. Ampule se potom uzavřou.

Příklad 10

10 g polyethylenglykolu s molekulovou hmotností 400 se rozpustí ve směsi 40,0 g 94% ethanolu a 23,0 g propylenglykolu. Potom se přidá 20,0 g vody, přičemž se získá 100 ml směsi rozpouštědel s dielektrickou konstantou 38. V této směsi se za míchání a při teplotě místnosti rozpustí 0,1 g methansulfonátu dihydroergotoxinu. Po filtraci pod tlakem dusíku se roztok plní do kapacích lahviček.

Příklad 11

6,0 g směsi cetyl- a stearylalkoholu se

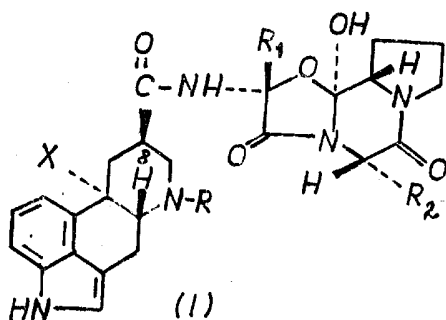
rozpustí v 68,6 g 94% ethanolu. K roztoku se přidá 8,5 g vody, přičemž se získá 100 ml směsi rozpouštědel s dielektrickou konstantou 30. V této směsi se za míchání a při teplotě místnosti rozpustí 0,1 g methansulfonátu dihydroergotoxinu. Po filtraci pod tlakem dusíku se roztok plní do kapacích lahviček.

Příklad 12

Připraví se směs 330 g propylenglykolu, 280 g ethanolu (94% čistý), 206 g bezvodého glycerinu a 188 g vody (demineralizované) a v této směsi se za míchání a pod proudem dusíku rozpustí při teplotě místnosti 1,0 g směsi methansulfonátů dihydroergokristinu, dihydroergokryptinu a dihydroergokorninu (1/1/1). Získaný roztok má dielektrickou konstantu 35,5. Po tlakové filtraci se provádí plnění do kapacích lahviček.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob výroby stabilních roztoků hydrogenovaných námelových alkaloidů, popřípadě jejich syntetických derivátů, které obsahují 0,01 až 1 hmotnostní % hydrogenovaných námelových alkaloidů, popřípadě jejich syntetických derivátů obecného vzorce I,



v němž znamená

R vodík nebo alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, s výjimkou terc.butylové skupiny,

R₁ methylovou, ethylovou nebo isopropyllovou skupinu,

R₂ isopropyllovou, sek.butylovou, isobutylovou nebo benzylovou skupinu a

X vodík nebo methylovou skupinu, například dihydroergotaminu, dihydroergokryptinu, dihydroergokorninu a dihydroergokristinu, popřípadě jejich farmakologicky použitelných solí, například methansulfonátů, ve farmakologicky nezávadných jednomocných alkoholech nejvýše s 18 atomy uhlíku nebo/a ve vícemocných alkoholech nejvýše s 6 atomy uhlíku, popřípadě v polyalkoholech s molekulární hmotností až do 20 000, například v ethanolu, propylenglykolu nebo/a glycerinu, popřípadě v jejich směsích s vodou, vyznačující se tím, že se používá rozpouštědla, popřípadě směsi rozpouštědel s dielektrickou konstantou ne větší než 50, například 30 až 46, a účinné látky se v tomto rozpouštědle, popřípadě ve směsi rozpouštědel rozpustí při teplotách od 15 do 20 °C.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se používá rozpouštědla, popřípadě směsi rozpouštědel s dielektrickou konstantou 34 až 46.

3. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že rozpouštědlo, popřípadě směs rozpouštědel obsahuje vodu v množství do 40 hmotnostních %.