



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

215113
(11) (B2)

(22) Přihlášeno 18 07 80
(21) {PV 5115-80}

(32) (31) (33) Právo přednosti od 20 07 79
(P 29 29 456.2)
Německá spolková republika

(40) Zveřejněno 30 10 81

(45) Vydáno 15 10 84

(51) Int. Cl.³
C 07 C 91/34
//A 61 K 31/135
A 61 K 47/00

(72)

Autor vynálezu

SIEGL ANNEMARIE dr., LINZ, KNOPP CHRISTIAN dr., GRAZ,
REITHMAYR KARL dr., LINZ (Rakousko)

(73)

Majitel patentu

CHEMIE LINZ AKTIENGESELLSCHAFT, LINZ (Rakousko)

(54) Způsob výroby prostředku na bázi hexoprenalinu s prodlouženou
broncholytickou a tokolytickou účinností

1

2

Vynález se týká způsobu výroby prostředku na bázi hexoprenalinu s prodlouženou broncholytickou a tokolytickou účinností, při kterém se na divinylbenzenem zesíťovaný polystyren, obsahující zakotvené sulfoskupiny v protonové formě, jehož kapacita pro vazbu hexoprenalinu je více než 90 % kapacity vazby pro sodík a jehož stupeň zesíťování je 2 až 5 %, působí ve vodném prostředí za ochrany před světlem a v dusíkové atmosféře vodným roztokem bis-soli bis-[2-(3',4'-dihydroxyfenyl)-2-hydroxyethyl]hexamethylendiaminu.

Vynález se týká způsobu výroby prostředků s prodlouženou broncholytickou a tokolytickou účinností, odvozených od β_2 -sympathomimeticky působící látky N,N'-bis-[2-(3',4'-dihydroxyfenyl)-2-hydroxyethyl]hexamethyldiaminu [hexoprenalinu]. Prostředky vyrobené způsobem podle vynálezu pomalu a rovnoměrně uvolňují hexoprenalin.

N,N'-bis-[2-(3',4'-Dihydroxyfenyl)-2-hydroxyethyl]hexamethyldiamin a jeho soli jsou již delší dobu známé jako β_2 -mimetikum a jako účinná látka broncholytický působících prostředků [rak. pat. spis 241 436]. Výhodou této účinné látky je, že má malé vedlejší účinky na srdce a krevní tlak a poměrně dlouhou dobu účinnosti. V klinické praxi se ovšem ukazuje, že by bylo žádoucí ještě prodloužit její dobu účinnosti.

Již dlouho se při prodlužování doby účinnosti účinných látek, které mají bazický charakter, běžně postupuje tak, že se tyto látky převedou na adukty s kyselými iontoměničovými pryskyřicemi. Rovněž fenylalkanolaminy, jako noradrenalin, adrenalin a broncholytikum isoprenalin, byly reakcí s katexovými pryskyřicemi převedeny na tzv. retardační formy. Jako ionexové pryskyřice bylo použito též polystyrenu zesíťovaného divinylbenzenem a obsahujícího sulfoskupiny [švýcarský pat. spis 379 057]. S ohledem na množství, ve kterém mohla pryskyřice účinnou látku vázat, a na uvolňování účinné látky byly za přednostní pryskyřice považovány pryskyřice zesíťované ze 7 až 9 %. Pryskyřice s nízkým stupněm zesíťování se k tomuto účelu obvykle nehodí, poněvadž účinnou látku úplně uvolňují příliš rychle, například během první hodiny, takže se nedosáhne vyhovující retardace. Navrženy byly již též kapalné lékové formy obsahující suspendovaný adukt pryskyřice a účinné látky, viz například britský pat. spis 869 149. I zde byla jako pryskyřičná složka pro fenylalkanolaminy navržena polystyrenová pryskyřice zesíťovaná divinylbenzenem [Zeocarb 225] se stupněm zasíťování 8 %.

Při použití této metody na hexoprenalin se však ukázalo, že za použití pryskyřic, které například v kombinaci s isoprenalinem vykazovaly dobré vlastnosti, nelze připravit žádné upotřebitelné prostředky. Nejen proto, že kapacita pryskyřice pro vazbu účinné látky se stupněm zesíťování 7 až 9 % byla neuspokojivá, například v případě pryskyřice zesíťované z 8 % činila jen 60 až 65 % kapacity pro sodík, ale též proto, že při delším stání se adukty zbarvovaly do hněda a nehodily se proto pro farmaceutické účely.

S překvapením se nyní zjistilo, že prostředky s dobrou retardací a rovněž dobrou stabilitou na bázi hexoprenalinu a polystyrenů shora uvedeného typu se mohou získat tak, že se na tvorbu aduktů použí-

je pryskyřic se stupněm zesíťování pouze 2 až 5 %, s výhodou okolo 4 %.

Předmětem vynálezu je v souladu s tímto zjištěním způsob výroby prostředku s prodlouženou broncholytickou a tokolytickou účinností, který se vyznačuje tím, že se na divinylbenzenem zesíťovaný polystyren, obsahující zakotvené sulfoskupiny v protonové formě, jehož kapacita pro vazbu hexoprenalinu je více než 90 % kapacity vazby pro sodík a jehož stupeň zesíťování je 2 až 5 %, působí ve vodném prostředí za ochrany před světlem a v dusíkové atmosféře vodným roztokem bis-soli bis-[2-(3',4'-dihydroxyfenyl)-2-hydroxyethyl]hexamethyldiaminu.

Přednostně se používá polystyrenových pryskyřic se stupněm zesíťování 4 % a velmi dobře se též hodí pryskyřice se stupněm zesíťování 4,5 %.

Převedení pryskyřice do protonické formy se provádí předběžným zpracováním kyselinou, například vodnou minerální kyselinou, jako kyselinou chlorovodíkovou. Jako dvojmocné soli hexoprenalinu se používá přednostně dihydrochloridu, ale vhodné jsou též jiné soli, jako například dihydrobromid, disulfaminát a diacetát.

Kapacita nasycení polystyrenové pryskyřice použité podle vynálezu hexoprenalinem činí nad 90 % kapacity pro sodík. V případě jemnozrnných pryskyřic zesíťovaných ze 4 % může činit dokonce 98 %. Hrubo-zrnné pryskyřice, například síťová frakce 300 až 150 μm [norma ASTM] vykazuje poněkud nižší kapacitu, než například pryskyřice stejného typu o zrnění 38 až 75 μm (pryskyřice 300 až 150 μm vykazují pro hexoprenalin kapacitu vazby odpovídající 91,14 % kapacity pro sodík, v případě 38 až 75 μm 98,40 % kapacity pro sodík). Vliv zrnění je tak výrazný pouze u pryskyřice zesíťované ze 4 %. U stejné pryskyřice, ale zesíťované jen ze 2 %, je tento vliv mnohem menší (pryskyřice o zrnění 300 až 150 μm vykazuje 91,46 % kapacity pro sodík a pryskyřice o zrnění 38 až 75 μm 93,96 % kapacity pro sodík).

Doba uvolňování hexoprenalinu z prostředku vyrobeného podle vynálezu je velmi výhodná. Při zkouškách prováděných in vitro se ukázalo, že za použití polystyrenu podle vynálezu se stupněm zesíťování 4 % se po 8 hodinách uvolní asi 80 % původně přítomné účinné látky. Když se použije pryskyřice se stupněm zesíťování 2 %, dosáhne se uvolnění z 80 % většinou již asi po 3 hodinách. Je velmi překvapující, že dochází k retardačnímu účinku v takovém rozsahu i u tak málo zesíťované pryskyřice. Na základě vysoké stability prostředku podle vynálezu proti oxidaci se soudí, že dochází k rovnoměrnému a úplnému navázání hexoprenalinu na pryskyřici.

V zásadě je možné zpracovávat pryskyřici vodným roztokem různými způsoby. Tak

se může pryskyřice nechat například jednoduše několik hodin třepat s vodným roztokem soli hexoprenalinu, přičemž se pracuje za vyloučení kyslíku pod atmosférou dusíku. Směs je rovněž nutno chránit před světlem. Po skončení ukládání hexoprenalinu a promytí vodou se může nasycená pryskyřice vysušit a je připravena k použití. Syčení pryskyřice se však může též provádět perkolační tak, že se pryskyřice sytí v koloně, kterou se nechá perkolovat roztok soli. I zde je třeba postarat se během syčení o vyloučení kyslíku a ochranu před světlem.

Po provedeném nasycení jsou prostředky vyrobené podle vynálezu stálé. Dokonce ani po 12 týdnech skladování při teplotě 60 °C v kyslíkaté atmosféře ještě nedochází u prostředků obsahujících pryskyřici se stupněm zesítování 4 % k žádným změnám.

Prostředky podle vynálezu se zpracovávají především na léčiva pro perorální podání, která mohou mít jak pevnou formu, jako jsou například kapsle, dražé nebo tablety, tak formu suspenze, například sirupu. Jednotková dávka obsahuje přednostně 2,4 miligramu prostředku, což odpovídá jednotkové dávce 1,5 mg hexoprenalinu.

Příklad 1

Obchodně běžná sulfonovaná polystyrenová pryskyřice o stupni zesítování 4 %, zesítovaná divinybenzenem, o zrnění 38 až 75 μm , se za účelem odstranění nízkomolekulárních podílů zahřívá nejprve s 2 N roztokem amoniaku a pak s 2 N kyselinou chlorovodíkovou a potom se vždy kapalina dekantuje a pryskyřice promyje. Nakonec se pryskyřice převede působením 1 N kyseliny chlorovodíkové na protonizovanou formu.

1 g takto upravené pryskyřice se 10 hodin třepá s roztokem 1,5 g dihydrochloridu N,N'-bis-[2-(3',4'-dihydroxyfenyl)-2-hydroxyethyl]hexamethylendiaminu ve 100 ml redestilované vody pod atmosférou dusíku a za ochrany před světlem. Nasycená pryskyřice se odfiltruje, promyje redestilovanou vodou a pak vysuší ve vakuové sušárně.

Přesné množství hexoprenalinu vázaného na pryskyřici se určí z rozdílu mezi výchozí a koncovou koncentrací roztoku použitého nasycení. Toto množství činí 1250 mg, což odpovídá 5,07 mvalu, což je 98,40 % kapacity pryskyřice pro sodík.

Doba uvolňování takto vyrobeného aduktu s pryskyřicí se určuje metodou „Replacement-closed tube“, tj. tak, že se adukt každou hodinu smísí s čerstvým rozpouštědlem a pak se s ním třepá.

Jako eluční kapaliny se v první a druhé hodině používá umělé žaludeční šťávy (pH 1,3) a od třetí hodiny umělé střevní šťávy (pH 6,5) o teplotě 37 °C.

Žaludeční šťáva:

0,199 M, 2 g chloridu sodného a 80 ml 1 N kyseliny chlorovodíkové se doplní redestilovanou vodou na 1000 ml.

Střevní šťáva:

0,07 M, 10,09 g monohydrátu sekundárního fosforečnanu sodného ($\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$) a 1,76 g dodekahydrátu primárního fosforečnanu sodného ($\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 12 \text{H}_2\text{O}$) se doplní redestilovanou vodou na 1000 ml.

Doba uvolnění, které se přitom dosáhne, je uvedena v následující tabulce:

Čas [h]	Uvolněný podíl hexoprenalinu [%]
1	36
2	55
3	66
4	70
5	75
6	78
7	80
8	81

Když se místo pryskyřice o zrnění 38 až 75 μm použije pryskyřice o zrnění 300 až 150 μm , činí nasycení 4,24 mval/g, což odpovídá 1048 mg/g, tedy 91,14 % kapacity pryskyřice pro sodík.

Když se místo dihydrochloridu N,N'-bis-[2-(3',4'-dihydroxyfenyl)-2-hydroxyethyl]-hexamethylendiaminu použije disulfaminátu, diacetátu nebo dihydrobromidu a jinak se postupuje shora uvedeným způsobem, dosáhne se za použití pryskyřice o zrnění 200 až 400 mesh v případě použití disulfaminátu nasycení 4,98 mval/g, což odpovídá 96,7 % kapacity pro sodík, v případě použití diacetátu nasycení 4,92 mvalu/g, což odpovídá 95,5 % kapacity pro sodík, a v případě použití dihydrobromidu 4,95 mvalu/g, což odpovídá 96,1 % kapacity pro sodík.

Příklad 2

1 g sulfonované polystyrenové pryskyřice zesítované ze 2 % divinybenzenem, o zrnění 38 až 75 μm , která byla předem zpracována způsobem uvedeným v příkladu 1, se suspenduje ve 200 ml destilované vody a umístí v koloně. Pak se nechá kolonou rychlostí 1 ml/min protékat 100 ml vodného roztoku dihydrochloridu hexoprenalinu o koncentraci hexoprenalinu 1,5 % hmotnostních. Syčení se provádí pod atmosférou dusíku a za ochrany proti světlu. Pak se pryskyřice v koloně promyje redestilovanou vodou, vyjme se z kolony a vysuší, tak jako v příkladu 1.

Stupeň nasycení je 4,98 mvalu/g, což odpovídá 1229,6 mg/g, a tedy 93,96 % kapacity pryskyřice pro sodík.

Doba uvolňování, určená stejně jako v příkladu 1, je uvedena v tabulce:

Čas [h]	Uvolněný podíl hexoprenalinu [%]
1	55
2	72
3	80
4	82
5	85
6	86
7	87
8	88

Příklad 3

Za použití aduktu pryskyřice a hexoprenalinu vyrobeného podle příkladu 1 a následujících složek se vyrobí tableta

adukt hexoprenalinu pryskyřice	2,4 mg
laktóza	95,6 mg
kukuřičný škrob	23,0 mg
kollidon	7,0 mg
palmitostearan glycerinu	2,0 mg
	130,0 mg

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob výroby prostředku na bázi hexoprenalinu s prodlouženou broncholytickou a tokolytickou účinností, vyznačující se tím, že se na divinylbenzenem zesíťovaný polystyren, obsahující zakotvené sulfoskupiny v protonové formě, jehož kapacita pro vazbu hexoprenalinu je více než 90 proc. kapacity vazby pro sodík a jehož stu-

peň zesíťování je 2 až 5 %, působí ve vodném prostředí za ochrany před světlem

a v dusíkové atmosféře vodným roztokem bis-soli bis-[2-(3',4'-dihydroxyfenyl)-2-hydroxyethyl]hexamethylendiaminu.

Příklad 4

Ze složek uvedených v příkladu 3 se vyrobí granulát, kterým se naplní kapsle č. 4.

Příklad 5

50,0 g třtinového cukru se povaří s 48,54 g vody pro injekční roztoky na sirup a na konci varu se smísí s 0,06 g methyl-esteru kyseliny p-hydroxybenzoové a 0,03 g propylesteru kyseliny p-hydroxybenzoové, které jsou oba rozpuštěny v 1 ml ethanolu. Po ochlazení se přidá 1,2 g methylcelulózy a 0,15 g mikrokrytalické celulózy a směs se zpracuje působením střížných sil. Pak se přimísí 0,012 g pryskyřičného aduktu hexoprenalinu, vyrobeného podle příkladu 1. Získá se 100 g sirupu, který se hodí pro perorální podávání.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se použije pryskyřice o stupni zesíťování od 4 do 4,5 %.