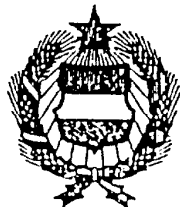


(19) HU

MAGYAR
NÉPKÖZTÁRSASÁG



ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL

SZABADALMI LEÍRÁS

SZOLGÁLATI TALÁLMÁNY

B

(11)

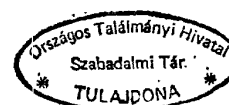
192799

Bejelentés napja: (22) 1983.05.02. (21) (1495/83)

Közzététel napja: (41) (42) 1985.05.28.

Megjelent: (45) 1988.08.12.

Nemzetközi
osztályozás:
(51) NSZ04
C 07 C 103/19



Feltalálók: (72)

dr. Szarvas Miklós, 35%, dr. Bálint János, 25%,
Cséke László, 10%, Fábíán Ferenc, 10%,
Kun Lajos 10%, Debrecen
dr. Horváth Istvánné, 10%,
Budapest

Szabadalmas: (73)

BIOGAL Gyógyszergyár,
Debrecen

(54) ELJÁRÁS GÖRDÜLÉKENY KRISTÁLYOS OXITETRACIKLIN-HIDROKLORID ELŐÁLLÍTÁSÁRA

1

(57) KIVONAT

A találmány tárgyát szolgáló terméket nyers tükristályos oxitetraciklin-hidrokloridból állítjuk elő úgy, hogy azt víz és egy vízzel azeotrop elegyet alkotó szerves oldószer, például etil-acetát jelenlétében forraljuk, adott esetben az elegyet desztillálással vízmentesítjük és a képződő gömbkristályos formátumú terméket szűrjük, mossuk és szárítjuk.

A képződött termék előnyös tulajdonságai miatt alkalmas különböző gyógyszerkészítmények előállítására.

A találmány tárgya egyszerű, ipari méretekben kivitelezhető eljárás gördülékeny oxitetraciklin-hidroklorid előállítására.

Az oxitetraciklin-hidroklorid a tetraciklinek csoportjába tartozó széles hatásspektrumú antibiotikum, amelyet alkalmazzak mind a humán, mind az állatgyógyászatban, valamint intermedierként gyógyászati célra megfelelő tisztaságú egyéb oxitetraciklin származékok szintézisének mint kiindulási anyagot.

Az oxitetraciklin-hidroklorid szilárd formában polimorfizmust mutat, amennyiben két különböző kristályformája ismert. Az egyik egy hosszú tűkristályos termék, míg a másik egy zömök ortorombikus lemezekből álló kristálytömeg, amely vizet nem tartalmaz, [Ann. New York Acad. Sci., 53 (1950-51) 229.; J. Am. Chem. Soc., 73 (1951) 4211., 74 (1952) 841.] és ha megfelelő töménységű oldatból kristályosodik ki, úgy a kristályforma lemezei összenövésével gömbalakú formátumot alkotnak.

Ezen gördülékeny gömbformátumú kristályokat alkotó termék megfelelően alkalmas gyógyszerkészítményekben, mert szemben a tűkristályossal nem higroszkópos, elektrosztatikusan nem töltődik fel, - így könnyebben kezelhető, hiszen jobban tölthető a gyógyszerkészítési gépeken -, továbbá a víztartalma egyszerű szárítással gyorsan a hivatalos gyógyszerkönyvekben előírt 2%-os érték alá csökkenthető, míg a tűkristályos termék vákuumban, 50 °C-on is csak hosszabb idő alatt szárítható a megkívánt értékre. A gömbalaknak további előnye az, hogy a súlyhoz képest csökkenti a felület nagyságát, ami különböző károsító tényezők mint nedvesség és fény hatását csökkenti, azaz a stabilitása nagy.

Ismert módszerek szerint a tűkristályos oxitetraciklin-hidrokloridot úgy állítják elő, hogy az oxitetraciklin oldatához sósavat (718 020 sz., 718 032 sz. angol szabadalmi leírások; 2 516 080 sz. amerikai egyesült államokbali szabadalmi leírás) vagy alifás alkoholban oldott sósavgazt (63-2331 sz., 63-8881 sz. belga szabadalmi leírások; 143 911 sz. magyar szabadalmi leírás), vagy metanolos alkáliföldfém-kloridos oldatot adnak (2 658 078 sz., 2 873 276 sz. amerikai egyesült államokbali szabadalmi leírások; 718 027 sz. angol szabadalmi leírás; 160 457 sz. magyar szabadalmi leírás).

A fenti eljárások tűkristályos oxitetraciklin-hidrokloridot eredményeznek mintegy 6-11%-os (három kristályvizes) víztartalommal, az anyag higroszkópos tulajdonsága miatt a gyógyszerkészítésnél nem mérhető be pontosan, sztatikus tulajdonsága révén adagolása nehézkes, a tapadás miatt jelentős veszteségek képződnek, kristályvíz tartalma miatt a jelenlévő fémek és organikus szennyezők a termék stabilitását is csökkentik.

Az amerikai egyesült államokbali 2 867 661 sz. szabadalmi leírás szerint nem

higroszkópos termék úgy állítható elő, ha a metanolból kristályosított anyagot szerves oldószerben - (aceton, benzaldehid, furfurool, kettő, három vagy négy szénatomot tartalmazó alifás alkohol, etilenglikol alacsonyabb szénatomszámú étere) - vagy ezek közül kettő keverékében visszafolyató hűtés mellett hevítik. A keletkezett oxitetraciklin-hidroklorid kevésbé higroszkópos, azonban még mindig nem tartalmaz elegendő mennyiségű gömbkristály formátumú kristályt.

A fermentáció után ismert módon előállított oxitetraciklin-hidrokloridnak két oldószer - öt szénatomnál kevesebbet tartalmazó alifás alkohol és alifás keton - és tömény sósav keverékében való átkristályosításával nyerhető a 49 215 sz. lengyel szabadalmi leírás szerint 0,6 kg/dm³-nél nagyobb térfogatsúlyú gördülékeny gömbalakú kristályos oxitetraciklin-hidroklorid, amely alkalmas a megfelelő gyógyszerforma elkészítéséhez. Az így módon előállított gömbkristályos termék vízfelvevőképessége azonban nagyobb, mint az eljárásunk szerint előállított terméké, a kisebb kristálmérettel illetve a nagyobb fajlagos felülettel összhangban lévő nagyobb térfogatsúlyoknak megfelelően. Az eljárás további hátrányaként említhetjük meg a keverék oldószerének használatát.

A találmány célja gördülékeny kristályos oxitetraciklin-hidrokloridnak nyerstermékéből történő tisztítására vonatkozó olyan eljárás kidolgozása, amely a céltermék előállítását az eddig ismerteknél nagyobb tisztaságban, gazdaságosabban, ipari méretekben egyszerűbben megvalósítható módon, magas kihozattalal valósítja meg.

Az eljárás kidolgozására irányuló kísérleteink közben arra a meglepő felismerésre jutottunk, hogy a tűkristályos nyersterméknek a jelenlévő vízzel azeotrop elegyet alkotó szerves oldószerben való forralása és adott esetben egy azeotrop ledesztillálása után keletkező elegyből gördülékeny, gömbkristályos formátumú oxitetraciklin-hidroklorid termék nyerhető ki.

A találmány tehát abból áll, hogy a bármilyen úton előállított szárított vagy szűrőnedves tűkristályos nyerstermékkel víz és egy vízzel azeotrop elegyet alkotó szerves oldószer elegyében forraljuk, adott esetben az elegyet desztillálással vízmentesítjük és a képződő gömbkristályos formátumú terméket szobahőmérsékletre való hűtés után szűrjük, mossuk és szárítjuk.

Kísérleteink szerint vízzel azeotrop elegyet alkotó szerves oldószerként 1-4 szénatomszámú alifás alkoholok ecetsavval képezett észtereit, célszerűen etil-acetátot alkalmazunk. Kísérleteink során azt tapasztaltuk, hogy a nyers oxitetraciklin-hidroklorid alacsony szénatomszámú alkil-acetátban 55-120 °C közötti hőmérsékleten kevertve veszteségmentesen átkristályosítható, miközben a termék gyakorlatilag vízmentessé vá-

lik. S mivel ezen oldószerek a vízzel azeotrop elegyet képeznek, így az oldószer felveszi a tükristályos oxitetraciklin-hidroklorid kristályvizét, azaz az oldal víztartalmától függően vízmentessé tehető adott esetben desztilláció révén és a gyakorlatilag vízmentes gördülékeny, gömbkristályos oxitetraciklin-hidroklorid kristályosodik ki a rendszerből, miközben a termék kémiai szennyezései, amelyek a oxitetraciklin-hidrokloridnál apolárosabb jellegűek, oldódnak az alkil-acetátban, amelyet azok színváltozása is jelez. A céltermék hatóanyagtartalma 99-100%, míg víztartalma 1% alatt van.

A gömbformátumban előállított oxitetraciklin-hidroklorid gördülékeny, így jól önthető, keverhető. Ezen sajátosság előnyösen érvényesül a végtermékekben, mert a különböző gyógyszerformák, mint kapszulák, porampullák, homogenizált porkeverékek előállítását megkönnyíti, hiszen az automatizált adagolásnál csökken az ún. „kiszerezési veszteség” és lehetővé válik a berendezések előnyösebb kihasználása.

Eljárásunk kivitelezését az alábbi példákban ismertetjük, anélkül, hogy a találmányunkat a példákra korlátoznánk:

1. példa

20 g száraz tükristályos oxitetraciklin-hidrokloridot (amely bármely ismert eljárás szerint készült és 18,4 g oxitetraciklin-hidrokloridot tartalmaz) szuszpendálunk 80 ml etil-acetátban. Az elegyet kevertetés közben forráspontig melegítjük vízfürdőben és 0,5 órán át forrásban tartjuk. Ez idő alatt élénk sárga oxitetraciklin-hidroklorid kristályok válnak ki. Az elegyet szobahőmérsékletre hűtjük, szűrjük, 25 ml etil-acetáttal mossuk és 50 °C hőmérsékletű levegővel szárítjuk.

18,16 g gömbkristályos oxitetraciklin-hidroklorid terméket kapunk, 98% kihozattal, amely 99,3% oxitetraciklin-hidrokloridot és 0,4% vizet tartalmaz. A termék az 1980. évi Angol Gyógyszerkönyv (B. P. 80) és az 1980. évi egyesült államokbeli Gyógyszerkönyv (USP. XX) minőségi követelményeinek megfelelő.

2. példa

20 g száraz tükristályos oxitetraciklin-hidrokloridot (amely bármely ismert eljárás szerint készült és 18,4 g oxitetraciklin-hidrokloridot tartalmaz) szuszpendálunk 80 ml n-butil-acetátban. Az elegyet kevertetés közben forráspontig melegítjük vízfürdőben és 0,5 órán át forrásban tartjuk. A továbbiakban az 1. példa szerint járunk el.

17,82 g gömbkristályos oxitetraciklin-hidroklorid terméket kapunk, 97% kihozattal, amely 99,1% oxitetraciklin-hidrokloridot és 0,8% vizet tartalmaz, egyéb paraméterei pedig megegyeznek az 1. példában leírtakkal.

3. példa

20 g oxitetraciklin-hidrokloridot tartalmazó, bármilyen úton előállított szűrőnedves nyers tükristályos oxitetraciklin-hidroklorid terméket 80 ml etil-acetátban szuszpendálunk. Az elegyet kevertetés közben forráspontig melegítjük és 0,5 órán át 80 °C hőmérsékletű vízfürdőben kevertetjük, mielőtt 20 ml párlatot szedünk. Az elegyet szobahőmérsékletre hűtjük, szűrjük, a terméket 25 ml etil-acetáttal mossuk és 50 °C hőmérsékletű levegővel szárítjuk.

18,8 g gömbkristályos oxitetraciklin-hidroklorid terméket kapunk, 94% kihozattal, amely 100% oxitetraciklin-hidrokloridot és 0,2% vizet tartalmaz, egyéb minőségi jellemzői azonosak az 1. példában nyert termékével.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás gördülékeny oxitetraciklin-hidroklorid előállítására tükristályos nyers-termékből azzal jellemezve, hogy a szárított vagy szűrőnedves tükristályos nyers-terméket víz és egy vízzel azeotrop elegyet alkotó szerves oldószer elegyében forraljuk, adott esetben az elegyet desztillálással vízmentesítjük és a képződő gömbkristályos formátumú terméket szobahőmérsékletre való hűtés után szűrjük, mossuk és szárítjuk.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás azzal jellemezve, hogy vízzel azeotrop elegyet képező szerves oldószerként 1-4 szénatomszámú alifás alkoholoknak ecetsavval képezett észtereit, célszerűen etil-acetátot alkalmazunk.

Rajz nélkül

A kiadásért felel a Közgazdasági és Jogi Könyvkiadó igazgatója

88.564.66-4 Alföldi Nyomda Debrecen - Felelős vezető: Benkő István vezérigazgató