

Винахід відноситься до способів одержання лікарських форм протипухлинних препаратів, і може бути використаний на підприємствах фармацевтичної промисловості.

Оскільки спосіб одержання будь-якої лікарської форми на основі дигідрату динатрієвої солі метиленбісфосфонової кислоти не описаний, то спосіб одержання субстанції є найбільш близьким аналогом до способу одержання лікарської форми, що заявляється, тому що вона уявляє собою тверду лікарську форму. Відомий спосіб одержання субстанції протипухлинного препарату - дигідрату динатрієвої солі метиленбісфосфонової кислоти (ДС МБФК) у вигляді кристалічної речовини.

Спосіб одержання такої форми включає взаємодію триізопропілфосфіту з дибромметаном при температурі 145-179°C протягом 10 годин для одержання тетраізопропілового ефіру метиленбісфосфонової кислоти (ТЕ МБФК) з наступною відгонкою легко киплячих побічних речовин у вакуумі при 105°C та тиску 0,13-0,15мм рт.ст., гідроліз залишку 35%-ною соляною кислотою для утворення метиленбісфосфонової кислоти (МБФК), виділення МБФК відгонкою у вакуумі летючих побічних продуктів реакції, промивання органічними розчинниками (ацетоном та ізопропанолом), висушування утвореної ДС МБФК. Одержана речовина уявляє собою білий дрібнокристалічний порошок. Для її введення в організм форму розчиняють в воді. [Пат. України №12053].

Спектроскопічний аналіз, одержаної відомим способом субстанції, показав присутність домішок бромметилфосфонової кислоти та її диефіру у значній кількості - від 1% до 2,5%. Крім того, при одержанні ДС МБФК відомим способом, спостерігається утворення деякої кількості важкорозчинних у воді домішок невизначеного складу, які утворюють при розчиненні субстанції завись, виділити яку простим фільтруванням неможливо. Значна кількість домішок в субстанції обумовлює також наявність пірогенності ДС МБФК, який одержаний відомим способом, що недопустимо для лікарської форми.

В основу винаходу поставлена задача розробки способу одержання лікарської форми ДС МБФК, який, шляхом введення додаткових стадій та зміни умов проведення стадії одержання ДС МБФК з МБФК, дозволив би максимально знизити присутність побічних продуктів в лікарській формі, що дозволяє виключити пірогенність форми та усунути утворення завись в ін'єкційній формі.

Задача вирішується способом одержання лікарської форми дигідрату динатрієвої солі метиленбісфосфонової кислоти шляхом взаємодії триізопропілфосфіту з дибромметаном при температурі 145-179°C протягом 10 годин для одержання тетраізопропілового ефіру метиленбісфосфонової кислоти з наступною відгонкою легко киплячих побічних речовин у вакуумі при 105°C та тиску 0,13-0,15мм рт.ст., гідролізом залишку 35%-ною соляною кислотою для утворення метиленбісфосфонової кислоти, виділенням метиленбісфосфонової кислоти відгонкою летючих побічних продуктів реакції у вакуумі, промиванням органічними розчинниками (ацетоном та ізопропанолом), висушуванні одержаної МБФК та одержанням дигідрату динатрієвої солі метиленбісфосфонової кислоти, в якому, відповідно до винаходу, після висушування метиленбісфосфонову кислоту піддають переосадженню з водного розчину оцтовою кислотою, стадію одержання дигідрату динатрієвої солі метиленбісфосфонової кислоти проводять шляхом порційного введення сухого тригідрату ацетату натрію при активному перемішуванні реактивної суміші, а виділений та висушений дигідрат динатрієвої солі метиленбісфосфонової кислоти додатково переосаджують з водного розчину етиловим спиртом і розчиняють у Ізотонічному розчині до концентрації 1,425-1,575%, фільтрують, розливають по ампулах та стерилізують.

Коливання концентрації вмісту субстанції відповідає вимогам "ГФ XI, вып. 2 с.150".

Розрахунки та експериментальні дослідження показали, що для досягнення максимального виходу ДС МБФК (96,4% від теоретично можливого) необхідно використовувати стехіометричне співвідношення ацетату натрію до МБФК що дорівнює (2,4÷2,6):1.

Оскільки побічні продукти утворюються на різних етапах одержання лікарської форми, то застосування тільки однієї з додаткових операцій - переосадження або одержання ДС МБФК іншим шляхом, недостатньо для досягнення технічного результату, який забезпечується тільки їх поєднанням.

Приклад. До трюхгорлого реактору ємністю 1л, який занурений у масляну баню, вносили 444г (2,2 моль) триізопропілфосфіту та 122,6г (0,7моль) дибромметану. До реактору приєднували ректифікаційну колонку, висотою 55-57см, що має сорочку, по якій циркулює вода з температурою 74-76°C. Колонку, через насадку Вюрца, з'єднували з холодильником, що з'орієнтований у низ, та приймачем, який захищений від вологи повітря. Баню нагрівали до температури 145-148°C та витримували при цій температурі протягом 30 хвилин, після чого протягом 40 хвилин піднімали температуру до 175-179°C та витримували при цій температурі 9 годин. Протягом нагріву та витримки при підвищеній температурі відбувався відгін побічного продукту - бромистого ізопропілу. Далі температуру бані знижували і відганяли фракції побічних продуктів які киплять при нижчих температурах до моменту відгонки рідини при постійній температурі. Залишок ТЕ МБФК піддавали кип'ятінню з 900мл 35%-ної соляної кислоти протягом 4-6 годин зі зворотним холодильником, після чого з реакційної маси відганяли рідину при 13мм.рт.ст. і температурі 80-90°C та наступною азеотропною відгонкою води з абсолютним ізопропанолом. Кристалічний осад очищали відмивкою гарячим ацетоном та ізопропанолом, сушили над їдким калієм у вакуумі, після чого розчиняли у воді та переосаджували оцтовою кислотою. 15,4г (1 моль) МБФК (в перерахунку на суху речовину) розчиняли в 41см³ води і розчин фільтрували в трюхгорлий реактор. До розчину трюма порціями при активному перемішуванні додавали 29,75г (2.5 моль) тригідрату ацетату натрію. Через 7-8 хвилин після додавання останньої порції розчин починав мутніти та відстежувалось випадіння осаду. Реакційну масу активно перемішували ще 75 хвилин, після цього осад, що випав відфільтровували та відмивали на фільтрі за допомогою 35,4см³ етилового спирту та 50см³ ацетону. Після промивки одержаний ДС МБФК висушували на повітрі протягом 6-7 годин. Вихід ДС МБФК становив 21,7г або 96,4%. Одержану субстанцію піддавали переосадженню з води 96% етиловим спиртом, сушили та розчиняли до концентрації для ін'єкцій 1,5 %, піддавали фільтрації та розливали по ампулах та стерилізували.

Дані, що характеризують залежність виходу ДС МБФК від співвідношення

МБФК та ацетату натрію наведені в таблиці 1.

Таблиця 1

Співвідношення ацетату натрію до МБФК, моль	Вихід ДС МБФК, %
2,4:1	95,1
2,5:1	96,4
2,6:1	95,3

Іспити на пірогенність ін'єкційної лікарської форми, одержаної по способу що, заявляється, у порівнянні з лікарською формою "за прототипом" проводили відповідно стандартної методики. Результати іспитів наведені в таблиці 2.

Таблиця 2

Лікарська форма	Середня вага кролів, кг	Кількість тварин, шт.	Вихідна температура, °C	Кількість ін'єкцій	Сума підвищень температури. °C
Ін'єкційна	3,2±0,3	3	39±0,5	5	1,1
За прототипом	3,4±0,1	3	38,7±0,5	5	2,5

Лікарські форми вводили внутрішньочеревно з проміжками в 1 годину у кількості 10мл 1,5% розчину одноразово. Субстанцію, одержану "за прототипом" розчиняли у ізотонічному розчині для ін'єкцій. Дані, що наведені в таблиці 2, свідчать про наявність пірогенності у лікарській формі "за прототипом" та відсутності її в лікарській формі, що заявляється.

Наявність сторонніх домішок у лікарських формах, що виготовлені відповідно до прототипу та способу, що заявляється, досліджувалось за допомогою ЯМР спектрометра VXR-300. Про чистоту одержаної лікарської форми свідчить порівняння спектру лікарської форми, що відома, та спектру форми, що заявляється. В останній відсутні сигнали протонів в області 0,5-1,2м.д. та відсутні сигнали фосфору в ЯМР спектрі 31р в області 25-31м.д. (ізопропілфосфонова кислота). Чистота субстанції, що міститься в лікарській формі становить 99,5-99,9%. Відсутність сторонніх домішок в лікарській формі, що заявляється підтверджується також терміном її зберігання, що становить більш як 3 роки без зміни складу.