



УКРАЇНА

(19) UA (11) 34997 (13) C2

(51) 7 A61K31/70, C07H11/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІОПИС  
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

## (54) СПОСІБ ОДЕРЖАННЯ СУКРАЛФАТУ

1

(21) 99074338  
(22) 27 07 1999  
(24) 17 03 2003  
(46) 17 03 2003, Бюл. № 3, 2003 р.  
(72) Оридорога Валентин Олександрович, Медведєва Тетяна Віталівна, Кошеч Володимир Юрьович, Рибаченко Анатолій Іванович, Бовтенко Володимир Олександрович  
(73) Державний науковий центр лікарських засобів  
(56) Заявка WO 90/02133, 08 03 1990, C07H 11/00  
(57) Спосіб одержання сукралфату, який включає введення хлорсульфонової кислоти в піридин при перемішуванні при 40 - 50°C з подальшим додаванням сахарози та витриманням реакційної маси при 55 - 65°C, додавання водного розчину аміаку до pH 7,0 - 8,0 при 20 - 30°C, введення реакційної маси в спирт етиловий при перемішуванні

2

до одержання осаду, фільтрацію та промивку осаду спиртом етиловим, сушіння під вакуумом, перекристалізацію сухого продукту із водного розчину спирту етилового, розчинення одержаної амонійної солі октасульфоефіру сахарози в воді очищеній з подальшим її введенням в водно-спиртовий розчин алюмінію гідроксидхлориду протягом 4 - 6 год при перемішуванні, відстоювання, відокремлення і промивку отриманого осаду, сушіння продукту, який відрізняється тим, що перекристалізацію амонійної солі октасульфоефіру сахарози проводять 79 - 81% спиртом етиловим, а водно-спиртовий розчин алюмінію гідроксидхлориду одержують шляхом введення в спирт етиловий 10% водного розчину алюмінію гідроксидхлориду з вмістом 17 - 20% хлориду амонію

Винахід відноситься до хіміко-фармацевтичної промисловості, зокрема, до способів одержання засобу сукралфату, який застосовують для лікування виразок шлунку та дванадцятипалої кишки, при гастритах

Відомий спосіб одержання противиразкового комплексу - дисахариду полісульфату алюмінію, який включає одержання комплексу піридину та триоксиду сірки при температурі 0 - 5°C з подальшим додаванням сахарози та витриманням реакційної маси протягом 5 - 6 год при 50 - 60°C, нейтралізацію розчином натрію гідроксиду, очищення та додавання до очищеного розчину гідроксидхлориду алюмінію (1)

Відомий спосіб одержання сукралфату у вигляді суспензії шляхом змішування активної речовини з водою та допоміжними речовинами. До сукралфату додають сіль фосфорної або лимонної кислоти та ксантангуми у кількості 1 - 5 мас. % з розрахунку на сукралфат (2)

Відомий спосіб одержання сполук полісульфату сахарози, лактози і мальтози з алюмінієм, які застосовуються для лікування виразок шлунку та дванадцятипалої кишки. Спосіб здійснюють таким чином. До охолодженої до 0°C суміші триетаноламіну та чотиріхлористого вуглецю додають хлор-

сульфонову кислоту при 0 - 5°C і енергійному перемішуванні, потім додають сахарозу (лактозу або мальтозу). Через визначений час реакційну суміш охолоджують і розбавляють водою. Водний шар відокремлюють, підкислюють, знебарвлюють активованим вугіллям і підлячують розчином натрію гідроксиду Триетаноламін, який виділяється, відокремлюють, а водний розчин знову підкислюють та оброблюють активованим вугіллям. Очищений розчин розбавляють водою і додають по краплях при 20°C водний розчин хлориду алюмінію. Реакційну суміш нейтралізують розчином натрію гідроксиду при перемішуванні, одержаний осад фільтрують, промивають водою і висушують (3)

Відомий спосіб одержання солей сульфатованих сахарів, що застосовуються у медицині. Спосіб здійснюють таким чином. До охолодженого ототожного ангідриду додають концентровану сірчану кислоту, знову перемішують, додають піридин або N,N-диметиламінопіридин, перемішують і додають суміш розчинників. Осад комплексу піридину з ацетилсірчаною кислотою фільтрують, промивають сумішшю розчинників і висушують під вакуумом. Комплекс піридину з ацетилсірчаною кислотою розчиняють в піридині, нагрівають до 50°C, через 30 хв додають моно- або олигосахариди і

(13) C2

(11) 34997

(19) UA

підвищують температуру до 75°C. На протязі 2 - 6 год утворюється осад, який охолоджують, фільтрують і розчиняють у воді. Отриманий водний розчин сульфатованих моно- або олигосахаридів нейтралізують хлористим дигідроксидом алюмінію. При цьому алюмінієва сіль сульфатованих сахарів випадає в осад, який фільтрують, промивають і висушують (4).

Найбільш близьким до заявляемого способу одержання сукралфату (основної алюмінієвої солі октасульфоефіру сахарози) є спосіб, в якому хлорсульфонову кислоту (394,4г) додають по краплям в піридин або в 2-піколін (1226г) повільно при інтенсивному перемішуванні. Температура може досягати 40 - 50°C. Потім додають сахарозу (140г) і витримують масу 1 год при температурі не вище 55 - 65°C, після чого додають 14% розчин аміаку до pH 7,0 - 8,0 при температурі не вище 30°C. Реакційну масу виливають в спирт етиловий (5л) при інтенсивному перемішуванні. Осад продукту фільтрують, промивають спиртом етиловим (400мл) і висушують під вакуумом при температурі 45 - 50°C. Висушений продукт перекристалізують із 50% спирту етилового (1000мл) і отримують 441г чистої амонійної солі октасульфоефіру сахарози. Після цього 75г амонійної солі октасульфоефіру сахарози, яку заздалегідь розчиняють в 263мл дистильованої води, повільно (на протязі 4 - 6 год) додають при енергійному перемішуванні до 1350мл 50% алюмінію гідроксохлориду в водному спирті етиловому при кімнатній температурі. Одержану реакційну суміш відстоюють 12 год, потім декантують, додають 500мл дистильованої води, енергійно збовтують і центрифугують. Процес промивки повторюють ще 4 рази. Вологий продукт висушують при 55°C 12 год, отримуючи 125г сукралфату (5).

До недоліків прототипу слід віднести неможливість одержання цільового продукту з високим виходом та необхідної якості в умовах промислового виробництва.

В основу винаходу поставлено завдання створення способу одержання сукралфату шляхом підбору технологічних операцій у такій послідовності та взаємозв'язку і з такими режимами та параметрами, які б забезпечили можливість одержання цільового продукту з високим виходом і необхідної якості в умовах промислового виробництва.

Поставлене завдання вирішується тим, що в спосіб одержання сукралфату, який включає введення хлорсульфонової кислоти в піридин при перемішуванні при 40 - 50°C з подальшим додаванням сахарози та витримуванням реакційної маси при 55 - 65°C, додавання водного розчину аміаку до pH 7,0 - 8,0 при 20 - 30°C, введення реакційної маси в спирт етиловий при перемішуванні до одержання осаду, фільтрацію та промивку осаду спиртом етиловим, сушіння під вакуумом, перекристалізацію сухого продукту із водного розчину спирту етилового, розчинення одержаної амонійної солі октасульфоефіру сахарози в воді очищеної з подальшим її введенням в водно-спиртовий розчин алюмінію гідроксохлориду протягом 4 - 6 год при перемішуванні, відстоювання, відокремлення і промивку отриманого осаду, сушіння про-

дукту, у відповідності з винаходом перекристалізацію амонійної солі октасульфоефіру сахарози проводять 79 - 81% спиртом етиловим, а водно-спиртовий розчин алюмінію гідроксохлориду одержують шляхом введення в спирт етиловий 10% водного розчину алюмінію гідроксохлориду з вмістом 17 - 20% хлориду амонію.

Технічний результат, якого досягають при здійсненні винаходу, полягає у можливості одержання сукралфату з високим виходом та необхідної якості в умовах промислового виробництва.

Лікарський засіб сукралфат (основна алюмінієва сіль октасульфату сахарози), який одержують по заявляемому способу, має антацидну, адсорбуючу, обволакуючу дію. Сукралфат нейтралізує кислоту шлункового соку, пригнічує секрецію пепсину, при надходженні до шлунку на поверхні слизової оболонки утворює полімерну захисну плівку і виявляє цитопротективну дію. Сукралфат застосовують при виразках шлунку та дванадцятипалої кишки, при пептичних гастритах.

Наводимо конкретні приклади здійснення винаходу.

Приклад 1. Хлорсульфонову кислоту (3,39кг) додають по краплям в піридин (11,17кг) при інтенсивному перемішуванні і температурі 40°C, після чого додають сахарозу (0,99кг) і витримують масу 1 год при перемішуванні і температурі 55°C. Після витримування додають 14% водний розчин аміаку до pH 7,0 при температурі 20°C. Нейтралізовану масу виливають в 46л спирту етилового при інтенсивному перемішуванні, одержаний осад фільтрують, промивають спиртом етиловим і висушують під вакуумом. Висушений осад перекристалізують із 30,0л 79% спирту етилового, одержуючи 3,07кг очищеної амонійної солі октасульфоефіру сахарози, яку розчиняють в 7,0л води очищеної. Цей розчин повільно (на протязі 4 год) додають при енергійному перемішуванні до 119л розчину, який містить 82л спирту етилового та 41,50кг 10% водного розчину гідроксохлориду алюмінію, який заздалегідь отримують взаємодією 15,36кг алюмінію хлориду з 13,62кг 17% розчином аміаку (10% водний розчин гідроксохлориду алюмінію містить 17% хлориду амонію). Після закінчення додавання всього розчину амонійної солі сульфоефіру сахарози реакційну масу перемішують ще 2 год, відстоюють 4 год, потім фільтрують. Отриманий осад промивають водою, очищеною від хлоридів, потім спиртом етиловим (20л) для зневоднення, висушують під вакуумом при температурі 60°C, отримуючи 6,1кг сукралфату.

Приклад 2. Хлорсульфонову кислоту (3,39кг) додають по краплям в піридин (11,17кг) при інтенсивному перемішуванні і температурі 45°C, після чого додають сахарозу (0,99кг) і витримують масу 1 год при перемішуванні і температурі 60°C. Після витримування додають 14% водний розчин аміаку до pH 7,5 при температурі 25°C. Нейтралізовану масу виливають в 46л спирту етилового при інтенсивному перемішуванні, одержаний осад фільтрують, промивають спиртом етиловим і висушують під вакуумом. Висушений осад перекристалізують із 30,0л 80% спирту етилового, одержуючи 3,07кг очищеної амонійної солі октасульфоефіру сахарози, яку розчиняють у 7,0л води очищеної.

Цей розчин повільно (на протязі 5 год) додають при енергійному перемішуванні до 119л розчину, який містить 82л спирту етилового та 41,50кг 10% водного розчину гідроксохлориду алюмінію, який заздалегідь отримують взаємодією 15,36кг алюмінію хлориду з 13,62кг 18,5% розчином аміаку (10% водний розчин гідроксохлориду алюмінію містить 18,5% хлориду амонію). Після закінчення додавання всього розчину амонійної солі сульфоефіру сахарози реакційну масу перемішують ще 2,5 год, відстоюють 4,5 год, потім фільтрують. Отриманий осад промивають водою, очищеною від хлоридів, потім спиртом етиловим (20л) для зневоднення, висушують під вакуумом при температурі 65°C, отримуючи 6,1кг сукралфату.

Приклад 3. Хлорсульфонову кислоту (3,39кг) додають по краплям в піридин (11,17кг) при інтенсивному перемішуванні і температурі 50°C, після чого додають сахарозу (0,99кг) і витримують масу 1 год при перемішуванні і температурі 65°C. Після витримання додають 14% водний розчин аміаку до pH 8,0 при температурі 30°C. Нейтралізовану масу виливають в 46л спирту етилового при інтенсивному перемішуванні, одержаний осад фільтру-

ють, промивають спиртом етиловим і висушують під вакуумом. Висушений осад перекристалізовують із 30,0л 81% спирту етилового, одержуючи 3,07кг очищеної амонійної солі октасульфоефіру сахарози, яку розчиняють у 7,0л води очищеної. Цей розчин повільно (на протязі 6 год) додають при енергійному перемішуванні до 119л розчину, який містить 82л спирту етилового та 41,50кг 10% водного розчину гідроксохлориду алюмінію, який заздалегідь отримують взаємодією 15,36кг алюмінію хлориду з 13,62кг 20% розчином аміаку (10% водний розчин гідроксохлориду алюмінію містить 20% хлориду амонію). Після закінчення додавання всього розчину амонійної солі сульфоефіру сахарози реакційну масу перемішують ще 3 год, відстоюють 5 год, потім фільтрують. Отриманий осад промивають водою, очищеною від хлоридів, потім спиртом етиловим (20 л) для зневоднення, висушують під вакуумом при температурі 70°C, отримуючи 6,1кг сукралфату.

Взаємозв'язок та послідовність технологічних операцій заявляемого способу, підбір режимів та параметрів забезпечують виконання поставленого у винаході завдання.

Порівняльний аналіз заявляемого способу одержання основної алюмінієвої солі октасульфоефіру сахарози і способу-прототипу

Спосіб-прототип	Заявляемый спосіб
1 Введення хлорсульфонової кислоти (394,4г) по краплям в піридин (1226г) при температурі 40 - 50°C і перемішуванні	1 Введення хлорсульфонової кислоти (3,39кг) по краплям в піридин (11,17кг) при температурі 40 - 50°C і перемішуванні
2 Додавання в реакційну масу сахарози (140г), перемішування, витримання маси при температурі 55 - 65°C	2 Додавання в реакційну масу сахарози (0,99кг), перемішування, витримання маси при температурі 55 - 65°C
3 Додавання водного розчину аміаку до pH 7,0 - 8,0 при температурі реакційної маси не вище 30°C	3 Додавання водного розчину аміаку до pH 7,0 - 8,0 при температурі реакційної маси 20 - 30°C
4 Введення реакційної маси в спирт етиловий (5л) при перемішуванні, отримання амонійної солі октасульфоефіру сахарози	4 Введення реакційної маси в спирт етиловий (46л) при перемішуванні, отримання амонійної солі октасульфоефіру сахарози
5 Фільтрація осаду, промивка спиртом етиловим	5 Фільтрація осаду, промивка спиртом етиловим
6 Сушіння полупродукту	6 Сушіння полупродукту
7 Перекристалізація амонійної солі октасульфоефіру сахарози (441г) 50% спиртом етиловим	7 Перекристалізація амонійної солі октасульфоефіру сахарози (3,30кг) 79 - 81% спиртом етиловим
8 Додавання водного розчину амонійної солі октасульфоефіру сахарози протягом 4 - 6 год при перемішуванні до 50% розчину алюмінію гідроксохлориду в водному спирті	8 Додавання водного розчину амонійної солі октасульфоефіру сахарози протягом 4 - 6 год при перемішуванні до водно-спиртового розчину алюмінію гідроксохлориду, який одержують шляхом введення 10% водного розчину алюмінію гідроксохлориду в спирт етиловий (10% водний розчин алюмінію гідроксохлориду містить 17 - 20% хлориду амонію)
9 Відстоювання реакційної маси протягом 12 год	9 Відстоювання реакційної маси протягом 4 - 5 год
10 Відокремлення осаду шляхом центрифугування та декантації	10 Відокремлення осаду шляхом фільтрації під вакуумом
11 Багаторазова промивка водою і центрифугування одержаного осаду	11 Багаторазова промивка осаду водою і спиртом етиловим
12 Сушіння вологого продукту при 55°C протягом 12 год	12 Сушіння вологого продукту до залишкової вологості 14%
Одержано сукралфату 798,2г	Одержано сукралфату 6,1кг

При відтворенні способу-прототипу в промислових умовах автори одержували продукт, який не відповідає фармакопейним вимогам до сукралфату. В окремих випадках реакція взагалі не відбувалась. Так, використання на стадії перекристаліза-

ції амонійної солі октасульфоефіру сахарози (див. п 7 таблиці порівняльного аналізу) 50% спирту етилового призводить до появи домішок, що негативно впливає на якість цільового продукту і потребує додаткових заходів по очищенню продукту.

Окрім того, знижується вихід продукту по основній речовині. Таким чином, ефективність процесу очищення амонійної солі октасульфоефіру сахарози, яка містить основний полупродукт, сульфат амонію та інші домішки, в значній мірі залежить від концентрації спирту етилового. При концентрації менше 79% в розчин разом з полупродуктом переходить значна кількість домішок, зокрема, сульфат амонію, що призводить до погіршення якості полупродукту. При концентрації спирту етилового більше 81% амонійна сіль октасульфоефіру сахарози розчиняється не повністю, в зв'язку з чим суттєво знижується її вихід.

При одержанні сукралфату в умовах промислового виробництва відповідно до заявляемого способу великий вплив на якість і вихід цільового продукту має склад розчину алюмінію гідроксохлориду, визначений експериментально водний 10% розчин алюмінію гідроксохлориду, в якому міститься від 17 до 20% хлориду амонію. Застосування реагента з вмістом хлориду амонію менше 17% призводить до утворення продукту у вигляді гелю, з якого неможливо одержати цільовий продукт. Використання 10% розчину алюмінію гідроксохлориду з вмістом хлориду амонію більше 20% призводить до зниження виходу цільового продукту до 50 - 55%.

Використання для одержання сукралфату 50% водного розчину алюмінію гідроксохлориду (спосіб-прототип) не дозволяє отримувати в умовах промислового виробництва якісний цільовий продукт, тому що в результаті проведення реакції сукралфат утворюється у вигляді гелю, і всі домішки, які знаходяться в реакційній масі, переходять в гелеобразний цільовий продукт, з якого їх неможливо вилучити.

На першій стадії способу одержання сукралфату при введенні хлорсульфонової кислоти в піридин при меншій кількості розчинника і температурі меншій 40°C починається кристалізація комплексу, який утворюється під час реакції. В результаті утруднюється процес перемішування маси, погіршується теплопередача, що в умовах екзотермічної реакції призводить до надмірного перегріву і, як наслідок, до погіршення якості цільового продукту. При температурі вище 60°C знижується вихід сукралфату.

При нейтралізації реакційної маси розчином аміаку до pH 7,0 - 8,0 при підвищенні його концентрації більше 18% виділення побічних продуктів у вигляді осаду, що заважає подальшому процесу одержання цільового продукту.

Після аналізу всіх стадій, режимів, параметрів способу одержання сукралфату авторами був зроблений висновок, що одним з важливих співвідношень для успішного здійснення процесу є співвідношення кінцевого продукту і водноспиртового розчину алюмінію гідроксохлориду на 1 моль сукралфату треба 45,8л розчину (в прототипі - на 1 моль сукралфату - 23,4л розчину). При зменшенні цього співвідношення реакційна маса стає дуже густою, її важко перемішувати, в ній неможливо досягти рівномірного розподілу розчину амонійної солі. Важливим є і такий факт, що при використанні розчинів алюмінію гідроксохлориду з вмістом 30 - 50% основної речовини утворюється сукралфат у вигляді клейкої маси з виходом не більше 20%. При додаванні в цей розчин до 20% натрію хлориду сукралфат взагалі не виділяється. При використанні розчину алюмінію гідроксохлориду з вмістом до 20% амонію хлориду одержують сукралфат у вигляді дрібнодисперсних частинок, які легко фільтрувати і промивати.

Таким чином, завдяки оптимізації способу одержання сукралфату, визначенню та уточненню параметрів та режимів проведення реакцій, заявляємий винахід виконує завдання по одержанню сукралфату в умовах промислового виробництва з забезпеченням високого виходу та гарантованої якості цільового продукту.

#### ЛІТЕРАТУРА

- 1 Патент США N 3432489, кл. С 07 С 47/18, С 07 F 5/06, А 61 К 27/00 Патентный Бюллетень США "Official Gazette", 1969, Mar, 11
- 2 Патент СССР N 1544173, кл. А 61 К 9/10 Опубл. 15.02.90, Бюл. N 6
- 3 Патент ПНР N 158582, кл. С 07 Н 11/00 Опубл. Реф. журн. "Химия", 1994, 12048
- 4 Патент ГДР N 264922, кл. С 07 Н 11/00 Опубл. Реф. журн. "Химия", 1989, 150122
- 5 Способ получения сукралфата Заявка PCT/US N 89/03478 от 17.08.89, WO N 90/02133 от 08.03.90, кл. С 07 Н 11/00 (прототип)