



(12) **BREVET DE INVENȚIE**

Hotărârea de acordare a brevetului de invenție poate fi revocată
în termen de 6 luni de la data publicării

(21) Nr. cerere: **98-01476**

(22) Data de depozit: **13.10.1998**

(30) Prioritate:

(41) Data publicării cererii:
BOPI nr.

(42) Data publicării hotărârii de acordare a brevetului:
30.05.2000 BOPI nr. **5/2000**

(45) Data eliberării și publicării brevetului:
BOPI nr.

(61) Perfecționare la brevet:
Nr.

(62) Divizată din cererea:
Nr.

(86) Cerere internațională PCT:
Nr.

(87) Publicare internațională:
Nr.

(56) Documente din stadiul tehnicii:
US 2996501; RO 97921; 107948

(71) Solicitant: **S.C. ANTIBIOTICE S.A., IAȘI, RO;**

(73) Titular: **S.C. ANTIBIOTICE S.A., IAȘI, RO;**

(72) Inventatori: **COJOCARU MINODOR, IAȘI, RO; ALEXANDRESCU DANIELA, IAȘI, RO; GRĂUNTE
XENIA, IAȘI, RO; HARJA RODICA, IAȘI, RO; GROSU ELENA, IAȘI, RO;**

(74) Mandatar:

(54) **PROCEDEU DE PREPARARE A OXACILINEI SODICE**

(57) **Rezumat:** Invenția se referă la un procedeu de preparare a oxacilinei sodice, monohidrat, prin acilarea grupei aminice din acidul 6-amino-penicilanic, și anume, se adaugă soluția de clorură a acidului 5-fenil-3-metil-izoxazolil-4-carboxilic într-un solvent ester acetat de etil, butil sau izobutil, peste o soluție apoasă de sare sodică a acidului 6-amino-penicilanic, la pH = 7,3...7,5, la o temperatură de 5...8°C, fără acceptor de HCl, ceea ce determină, simultan cu acilarea,

și extracția oxacilinei în același solvent utilizat la dizolvarea clorurii acide, urmată de purificare prin spălare cu apă, decolorare, anhidrizare și cristalizarea oxacilinei sodice monohidrat, prin tratarea concentratului acid cu 2-etil-hexanoat de sodiu, soluție 30%, în *n*-butanol sau izobutanol, timp de 1...2 h, la o temperatură de 10...45°C.

Revendicări: 1

RO 115729 B1



Invenția de față se referă la un procedeu pentru prepararea acidului 6-(5-metil-3-fenilizoxazolil-4-carboxamido)-penicilanic sub formă de sare sodică (oxacilinei sodice), penicilină semisintetică de largă utilizare terapeutică, administrată, atât pe cale orală, cât și parenterală.

Se cunoaște prepararea oxacilinei prin acilarea grupei aminice din acidul 6-aminopenicilanic (A6AP) cu clorura acidului 5-fenil-3-metil-izoxazolil-4-carboxilic, și anume, reacția de acilare se realizează prin adăugarea unei soluții, de regulă, în acetonă, de clorură acidă peste o soluție, de regulă, hidroacetonică, de sare sodică a A6AP, în prezența unui receptor de HCl, de regulă, NaHCO_3 (brevet **US 2996501**).

Izolarea-purificarea oxacilinei se realizează prin extracție la pH acid în solvent organic, cum sunt, ester, acetat, sau amestecuri de hidrocarburi halogenate cu acetonă, de unde, sarea sodică monohidrat este cristalizată în prezența unui donor cationic, acetat sau 2-etil-hexanoat de sodiu.

În brevetul **RO 97921** se prezintă un procedeu de obținere a amoxicilinei prin acilarea acidului 6-aminopenicilanic cu o anhidridă a D(-)-*p*-hidroxifenilglicinei în mediu apos și deprotejarea produsului de reacție.

În brevetul **RO 107948** se prezintă un procedeu de obținere a carbenicilinei prin acilarea acidului 6-aminopenicilanic cu monoclorura acidului fenilmalonic și purificarea produsului de reacție prin extracție în solvent.

Aceste procedee prezintă următoarele dezavantaje:

- impurificarea oxacilinei cu acidul catenă laterală (5-metil-3-fenil-izoxazolil-4-carboxilic) datorită hidrolizei clorurii acide în timpul reacției de acilare (pH 7...7,8);

- necesitatea introducerii unei faze de spălare cu alcool butilic (*n*-butilic sau *i*-butilic) a produsului umed în vederea reducerii gradului de impurificare cu acidul catenă laterală și încadrarea produsului finit la parametrii de puritate ceruți de farmacopeile în vigoare;

- filtrabilitatea redusă a suspensiei de oxacilină sodică în alcool butilic ce duce la apariția unor produși de degradare ai oxacilinei (viteza de filtrare este de circa 7,8 l/m²h);

- consum mare de solvent atât pentru faza de acilare-acetonă, extracție-ester, acetat sau amestecuri de solvent, cât și pentru fazele de spălare produs umed-alcool butilic urmat de acetonă) și dificultatea separării lor eficiente;

- perioade de timp îndelungate la fazele de filtrare/spălare și uscare, ce determină locuri înguste în producția industrială;

- obținerea unei oxaciline cu greutate volumetrică mică (0,25...0,39 g/cm³), cu indice de fluiditate scăzut, ceea ce produce greutate în condiționarea pulberilor, atât sub formă de capsule, cât și injectabilă;

- randamente scăzute, ce nu depășesc 75% (datorate în principal, conversiei mici la faza de acilare).

Prezenta invenție înlătură dezavantajele menționate prin aceea că se adaugă soluția de clorură a acidului 5-fenil-3-metil-izoxazolil-4-carboxilic dizolvată într-un solvent ester acetat de etil, butil sau izobutil, peste o soluție apoasă de sare sodică a acidului 6-amino-penicilanic, pH=7,3...7,5, la o temperatură de 5...8°C, fără acceptor de HCl, ceea ce determină simultan cu acilarea și extracția oxacilinei în același solvent utilizat la dizolvarea clorurii acide, urmată de purificare prin spălare cu apă, decolorare, anhidrizare și cristalizarea oxocilinei sodice monohidrat, prin tratarea concentratului acid cu 2-etil-hexanoat de sodiu soluție 30% în *n*-butanol sau izobutanol, timp de 1...2 h, la o temperatură de 10...45°C.

RO 115729 B1

Procedeul prezintă avantaje prin aceea că se obține un produs ușor filtrabil, de puritate avansată (96...97%), cu greutate volumetrică și indice de fluiditate mai mari (0,45...0,5 și respectiv 31...43) ce permit condiționarea corespunzătoare a pulberii și cu randament ridicat, de 84...85%. 50

Reacția de acilare se realizează fără acceptor de HCl adăugând peste soluția apoasă de A6AP-sare sodică, clorura acidului 5-metil-3-fenil-izoxazolil-4-carboxilic dizolvată în același solvent (esteri acetat) în care are loc extracția oxacilinei (acid). Fazele de acilare și extracție sunt simultane, oxacilina extrăgându-se în solvent pe măsură ce se formează. Reacția de acilare - și deci și extracția - sunt terminate când pH-ul mediului atinge valoarea 2,0...2,2 (de la $pH=7,3...7,5$ cât era inițial). După înlăturarea fazei apoase, oxacilina sodică este cristalizată, din solventul organic utilizat (de preferință, acetat de etil, acetat de *n*-butil, acetat de *i*-butil), decolorat și anhidrizat, prin adăugarea unei soluții de 2-etilhexanoat de sodiu de concentrație 25...35% în alcooli butilici (*n*-butanol sau *i*-butanol) la o temperatură de 10...45°C. Produsul umed se spală cu un solvent cu volatilitate ridicată (acetat de etil/acetona) și apoi se usucă la 42...45°C. 55 60

Se dau, în continuare, două exemple de realizare a procedeului, conform invenției. 65

Exemplul 1. Peste 15 g (0,0673 mol) A6AP suspendat în 45 ml apă deionizată se adaugă în circa 30 min și la 5...8°C, circa 68 ml soluție NaOH 1N până la pH 7,3...7,5. 70

La soluția obținută se adaugă, sub agitare, 16 g (0,0700 mol) clorura acidului 5-metil-3-fenil-izoxazolil-4-carboxilic dizolvată în 30 ml acetat de etil tehnic, la 5...8°C și în circa 30...40 min și apoi, încă 150 ml acetat de etil. 75

Se lasă sub agitare 1...2 h, până ce pH -ul atinge valoarea 2...2,2 și temperatura de 12...13°C.

Faza apoasă se canalizează.

Faza organică se spală cu 1/3 volum de apă salefată 10%, se tratează cu 1,5 g cărbune activ demineralizat și 10 g Na_2SO_4 anhidru.

Peste concentratul anhidrizat (umiditate 2,5...3,5%) se adaugă, sub agitare, în circa 10 min, 40 ml soluție de 2-etil-hexanoat de sodiu 30% în *n*-butanol.

Cristalizarea se perfectează sub agitare 1 h, la 40...45°C. 80

Se filtrează și după esorare, se spală turta cu 50 ml acetat de etil tehnic.

Pentru o uscare rapidă se poate spăla apoi, cu 50 ml acetona. Se usucă sub vid la 42°C.

Se obțin 27,2 g (0,0591 mol) oxacilină sodică monohidrat. Randament: 87,81%. 85

Exemplul 2. Peste 10 g (0,045 mol) A6AP suspendat în 30 ml apă deionizată se adaugă, în circa 30 min și la 5...8°C, circa 45 ml soluție NaOH 1N până la pH 7,3...7,5.

La soluția obținută se adaugă, sub agitare, 10,7 g (0,0468 mol) clorura acidului 5-metil-3-fenil-izoxazolil-4-carboxilic dizolvată în 30 ml acetat de etil tehnic, la 5...8°C și în circa 30...40 min și apoi, încă 135 ml acetat de butil. 90

Se lasă sub agitare 1,5...2 h, până ce pH -ul atinge valoarea 2,0...2,2 și temperatura de 12...13°C.

Faza apoasă se canalizează.

Faza organică se spală cu 80 ml apă deionizată, se tratează cu 1,0 g cărbune activ demineralizat și 6,7 g Na_2SO_4 anhidru. 95

Peste concentratul anhidrizat (umiditate 1,2...1,5%) se adaugă, sub agitare, în circa 10 min, 27 ml soluție de 2-etil-hexanoat de sodiu 30% în *n*-butanol.

RO 115729 B1

Cristalizarea se perfectează sub agitare 1,5...2 h, la 35...40°C.

100 După filtrare, se spală turta umedă cu 30 ml acetat de butil tehnic și apoi, cu 40 ml acetonă. Se usucă sub vid la 40...45°C.

Se obțin 18,0 g (0,0385 moli) oxacilină sodică monohidrat. Randament: 85,55%.

În mod analog, se poate utiliza și acetatul de izobutil în locul acetatului de butil.

105 Prin procedeul conform invenției au loc:

- Obținerea unui produs superior calitativ, în care impurificarea cu acidul catenă laterală (5-metil-3-fenil-izoxazolil-4-carboxilic) lipsește sau este minimă (sub 0,3%, așa cum se remarcă din tabelul 1:

110

Tabelul 1

Număr probă conform invenției	Conținut		$[\alpha]^{20}_D$ 190-205°	Acid cat. laterală %
	iodometric minimum 90%	HPLC minimum 81,5%		
1	95,6	89,7	199,2	-
115 2	94,7	88,3	198,0	0,2

Acest fapt se datorează efectuării reacției de acilare prin procedeul, conform invenției, în absența unui acceptor de HCl, o substanță bazică, de regulă solubilă în apă, care intră în competiție cu A6AP, determinând hidroliza clorurii acide. Prin lipsa acceptorului de HCl, reacția se desfășoară în sensul acilării grupei aminice a A6AP, conducând la un produs de puritate ridicată.

120

- Eliminarea fazei de spălare a produsului umed cu butanol, fază cu viteză de filtrare extrem de redusă.

Prin procedeul, conform invenției, utilizarea butanolului pentru spălarea produsului nu mai este necesară datorită folosirii lui ca solvent pentru 2-etil-hexanoatul de sodiu cu care se realizează cristalizarea sării sodice a oxacilinei.

125

Procentul de 12...15% butanol sau izobutanol conținut într-un solvent de tip ester acetat (de etil, de butil sau izobutil) nu afectează viteza de filtrare a suspensiei de oxacilină sare sodică prin procedeul, conform invenției, dar este suficient pentru asigurarea purității corespunzătoare a produsului finit.

130

- Permite obținerea unui produs ușor filtrabil (prin creșterea temperaturii la faza de cristalizare la 40...45°C), care se pretează la centrifugare pe scară industrială, reducând astfel timpii de lucru și posibilitatea contaminării.

- Reducerea consumurilor de solvenți și posibilitatea recuperării lor eficiente.

135

Prin procedeul, conform invenției, se elimină utilizarea amestecurilor acetonă - ester acetat, obligatorii în cazul acilării în prezență de acceptori de HCl, sau chiar a unor amestecuri ternare, greu de separat. Procedeul, conform invenției, permite recuperarea acetatului de etil cu un randament de circa 85% sau în cazul folosirii acetatului de butil cu 12% izobutanol, o recuperare de circa 80% pentru acetatul de butil.

140

- De asemenea, prin procedeul, conform invenției, are loc reducerea timpilor de lucru la fazele de filtrare/spălare (viteza de filtrare este de circa 120 l/m²h) și uscare (datorită volatilității solvenților utilizați), ceea ce permite optimizarea fluxului de producție.

- Procedeul, conform invenției, permite introducerea unei faze de filtrare sterilă după decolorare și anhidrizarea concentratului acid de oxacilină, în vederea obținerii

145

RO 115729 B1

unui produs steril, injectabil. Fazele ulterioare de cristalizare, filtrare/spălare și uscare se realizează în mod curent în zonele aseptice destinate obținerii produselor injectabile.

- Prin procedeul, conform invenției, produsul obținut prezintă o greutate volumetrică mai mare și un indice de fluiditate mai ridicat (vezi tabelul 2), ceea ce determină condiționarea corespunzătoare a pulberii (în capsule sau flacoane injectabile).

150

Tabelul 2

Număr probă, conform invenției	Greutate volumetrică, g/cm ³	Indice de fluiditate, (după [2])
1	0,512	43,0
2	0,463	31,5

155

- Procedeul, conform invenției, permite realizarea unor randamente constante de 84...85%, superioare celor actuale [1] și obținerea unui produs de puritate ridicată.

160

Revendicare

Procedeul de preparare a oxacilinei sodice monohidrat prin acilarea grupei aminice din acidul 6-amino-penicilanic, **caracterizat prin aceea că** se adaugă soluția de clorură a acidului 5-fenil-3-metil-izoxazolil-4-carboxilic într-un solvent ester acetat de etil, butil sau izobutil, peste o soluție apoasă de sare sodică a acidului 6-amino-penicilanic, la pH=7,3...7,5, la o temperatură de 5...8°C, fără acceptor de HCl, ceea ce determină simultan cu acilarea și extracția oxacilinei în același solvent utilizat la dizolvarea clorurii acide, urmată de purificare prin spălare cu apă, decolorare, anhidrizare și cristalizarea oxacilinei sodice monohidrat, prin tratarea concentratului acid cu 2-etil-hexanoat de sodiu soluție 30% în *n*-butanol sau izobutanol, timp de 1...2 h, la o temperatură de 10...45°C.

165

170

Președintele comisiei de examinare: **chim. Gruia Amelia**

Examinator: **ing. Marin Elena**

