(19) UA (11) 45 380 (13) C2

(51)МПК 7 C 07D 498/04 A, C 07D 503/00 B

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ УКРАИНЫ

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ДЕПАРТАМЕНТ ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

# (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ УКРАИНЫ

(21), (22) Заявка: 97073840, 17.01.1996

(24) Дата начала действия патента: 15.04.2002

(30) Приоритет: 19.01.1995 GB 9500977.5

(46) Дата публикации: 15.04.2002

(86) Заявка PCT:
PCT/EP96/00270, 19960117

(72) Изобретатель:
Руддик Симон, GB

(73) Патентовладелец:
СМИТКЛАЙН БИЧАМ ПЛС, GB

## (54) СПОСОБ ВОДНОЙ ЭКСТРАКЦИИ КЛАВУЛАНОВОЙ КИСЛОТЫ

(57) Реферат:

Процесс обратной водной экстракции, в котором антибиотики бета-лактама клавулановой кислоты экстрагируются из фазы органического растворителя в другую жидкую фазу при использовании участков смешивания, в которых эти фазы быстро смешиваются под воздействием высокой турбулентности и боковых смещений.

Официальный бюлетень "Промышленная собственность". Книга 1 "Изобретения, полезные модели, топографии интегральных микросхем", 2002, N 4, 15.04.2002. Государственный департамент интеллектуальной собственности Министерства образования и науки Украины.

UA 45380 C2

UA 45380 C2

(19) **UA** (11) **45 380** (13) **C2**

(51) Int. Cl.[7] **C 07D 498/04 A, C 07D 503/00 B**

MINISTRY OF EDUCATION AND SCIENCE OF UKRAINE

STATE DEPARTMENT OF INTELLECTUAL PROPERTY

# (12) DESCRIPTION OF PATENT OF UKRAINE FOR INVENTION

(21), (22) Application: 97073840, 17.01.1996

(24) Effective date for property rights: 15.04.2002

(30) Priority: 19.01.1995 GB 9500977.5

(46) Publication date: 15.04.2002

(86) PCT application:
PCT/EP96/00270, 19960117

(72) Inventor:
Ruddik Simon, GB

(73) Proprietor:
SMITHCLANE BICHAM PLS, GB

## (54) A back extraction process OF THE clavulanic acid

(57) Abstract:

A back extraction process in which beta-lactam antibiotics or clavulanic acid is extracted from an organic solvent phase into an aqueous medium phase, using a mixing region in which the phases are mixed rapidly under high turbulence and shear stress.

Official bulletin "Industrial property". Book 1 "Inventions, utility models, topographies of integrated circuits", 2002, N 4, 15.04.2002. State Department of Intellectual Property of the Ministry of Education and Science of Ukraine.

UA 45380 C2

UA 45380 C2

(19) UA (11) 45 380 (13) C2

(51)МПК 7 C 07D 498/04 A, C 07D 503/00 B

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ

# (12) ОПИС ВИНАХОДУ ДО ПАТЕНТУ УКРАЇНИ

(21), (22) Дані стосовно заявки:
97073840, 17.01.1996

(24) Дата набуття чинності: 15.04.2002

(30) Дані стосовно пріоритету відповідно до Паризької конвенції : 19.01.1995 GB 9500977.5

(46) Публікація відомостей про видачу патенту (деклараційного патенту): 15.04.2002

(86) Номер та дата подання міжнародної заявки відповідно до договору PCT:
PCT/EP96/00270, 19960117

(72) Винахідник(и):
Руддік Сімон , GB

(73) Власник(и):
СМІТКЛАЙН БІЧАМ ПЛС, GB

## (54) СПОСІБ ВОДНОЇ ЕКСТРАКЦІЇ КЛАВУЛАНОВОЇ КИСЛОТИ

(57) Реферат:

Процес екстракції клавуланової кислоти стосується процесів рідино-рідинної екстракції, зокрема, процесів, за якими перша рідка фаза, що містить розчинену речовину, приводиться до контакту з другою рідкою фазою, яка також є розчинником для розчиненої речовини, але не змішується з першою рідкою фазою, і розчинена речовина екстрагується у другу рідку фазу. Винахід передбачає процес водної екстракції, за яким потік органічного розчинника, який по суті не змішується з водою, що містить водорозчинну органічну речовину, яка є бета-лактамним антибіотиком, таким як пеніцилін або цефалоспорін, або клавуланову кислоту у формі вільної кислоти або її лабільної похідної або солі, на швидкості приводять до контакту з потоком водного середовища у зоні змішення, так що значна частина розчиненої речовини переходить із органічного розчинника до водного середовища у першій зоні змішення, після чого органічний розчинник та водне середовище фізично розділяють на стадії розділення, за умови, що якщо розчинена речовина є сіллю аміна та клавуланової кислоти, яка утворюється in situ у зоні змішення, то зазначена сіль аміну утворюється за реакцією між клавулановою кислотою або її лабільною похідною та аміном. Згідно з винаходом пропонуються варіанти виконання екстракції клавуланової кислоти.

UA 45380 C2

UA 45380 C2

# Опис винаходу

Цей винахід стосується процесів рідино-рідинної екстракції. Зокрема, винахід стосується процесів, за якими перша рідка фаза, що містить розчинену речовину, приводиться до контакту з другою рідкою фазою, яка також є розчинником для розчиненої речовини, але не змішується з першою рідкою фазою, і розчинена речовина екстрагується у другу рідку фазу.

У деяких відомих процесах екстракції органічна розчинена речовина у вигляді слабкого розчину в органічному розчиннику приводиться до контакту з водним розчином для екстракції розчиненої речовини до водного середовища і, тим самим, утворення відносно концентрованого водного розчину у водному середовищі. Ця процедура називається "зворотня екстрація" або "відгонка". У деяких випадках розчинена речовина, будучи у розчиненому стані в органічному розчиннику, піддається хімічній обробці, у тому числі, для підвищення розчинності розчиненої речовини у водному середовищі, наприклад, утворенню солі в органічному розчиннику для збільшення розчинності розчиненої речовини в воді у вигляді солі.

У деяких процесах водне середовище знаходиться у замкнутій циркуляції, коли потік водного середовища приводиться до контакту з потоком розчиненої речовини в органічному розчиннику, причому екстрагується значна частка розчиненої речовини із розчинника, а потім це водне середовище, що містить екстраговану розчинену речовину, циркулює далі та приводиться у контакт зі свіжонадходячою органічною речовиною, яка розченена в органічному розчиннику.

За одним із варіантів такого процесу циркуляції, водне середовище декілька разів проходить коло обігу таким чином, щоб концентрація розчиненої речовини у водному середовищі збільшилася до оптимуму. У деяких випадках, коли водне середовище знаходиться у такому колі обігу, органічний розчинник сам знаходиться у колі обігу, наприклад, такому, що утворено попередньою екстракцією розчиненої речовини органічним розчинником із водного джерела розчиненої речовини, такого як продукт хімічної реакції або ферментації, для додаткового поглинання розчиненої речовини та концентрування.

Загальна проблема, що пов'язана з такими процесами екстракції, зокрема у випадках, коли водне середовище знаходиться в колі обігу, полягає в тому, що якщо між розчиненою речовиною в органічному розчиннику та водним середовищем досягається лише обмежений рівень контакту, то потрібне відносно велике об'ємне співвідношення (водне середовище): (перший органічний розчинник) у зоні змішення. Це може призвести до відносно великого розміру установки.

Крім цього, деякі розчинені речовини є досить нестійкими як у водному середовищі, так і в органічних розчинниках, що звичайно використовуються, особливо коли вони містять вологу, і якщо між розчином в органічному розчиннику та водним середовищем досягається лише обмежений рівень змішування, особливо коли водне середовище багаторазово циркулює в колі обігу, то час знаходження розчиненої речовини у водному середовищі та розчиннику збільшується, зі шкодою для розчиненої речовини. Це особливо важливо у випадку фармацевтичних сполук, які часто є чутливими до гідролізу та ін. у розчині. Такою сполукою є клавуланова кислота.

Клавуланова кислота - (Z)-(2R,5R)-3-(2-оксиетиліден)-7-оксо-4-окса-1-азабіцикло[3.2.0]гептан-2-карбонова кислота - є інгібітором β-лактамази, який використовується комерційно як компонент фармацевтичних композицій, звичайно у вигляді солей, особливо клавуланату калію. Клавуланову килоту виробляють промислово культивацією мікроорганізму Streptomyces clavuligerus, наприклад, так, як це описано у патенті Великобританії GB 1508977.

Клавуланова кислота або її солі можуть бути екстраговані безпосередньо з культурального середовища різними способами, але звичайно до початку процедури екстрагування із культурального середовища сперше вилучають клітини S. clavuligerus такими методами, як фільтрація або центрифугування. Можлива також екстракція із цільного живильного середовища.

Клавуланова кислота або її солі можуть бути екстраговані із очищеного живильного середовища багатьма методами. Особливо придатними виявилися екстракція розчинником із холодного очищеного живильного середовища, що має установлене кисле значення pH, а також методи, які використовують аніонну природу клавуланової кислоти при нейтральному значенні pH, такі як використання аніонообмінних смол. Ще одним придатним методом є одержання ефіру клавуланової кислоти, очищення цього ефіру та регенерація з нього кислоти або її солі.

Процеси екстракції для одержання клавуланової кислоти або її солей можуть бути загалом поділені на первинний процес виділення, слід за яким іде процес подальшої очистки.

Придатні первинні процеси виділення включають екстракцію розчинником вільної клавуланової кислоти. У процесі екстракції розчинником клавуланова кислота екстрагується в органічний розчинник з холодного очищеного культурального середовища, яке може бути цільним живильним середовищем, з встановленим кислим значенням pH.

За першим процесом екстракції розчинником для одержання вільної клавуланової кислоти очищене середовище охолоджують та знижують значення pH до рівня 1 - 2, додаючи кислоту при перемішуванні з органичним розчинником, який практично не змішується з водою. Придатними кислотами, що використовуються для зниження значення pH, є хлористоводнева, сірчана, азотна, фосфорна або інші подібні мінеральні кислоти. Придатними органічними розчинниками є н-бутанол, етилацетат, н-бутилацетат і метилізобутилкетон, та інші подібні розчинники. Метилізобутилкетон є особливо придатним розчинником для використання при екстракції із підкисленого фільтрату культурального середовища. Після поділу фаз клавуланова кислота знаходиться у

UA 45380 C2

UA 45380 C2

вигляді розчину в органічній фазі.

Клавуланова кислота може бути зворотньо екстрагована із органичної фази в нову водну фазу за рахунок використання більшої розчинності у воді, наприклад, солей лужних або лужноземельних металів клавуланової кислоти, порівняно з органічними розчинниками. Таким чином, клавуланова кислота може бути зворотньо екстрагована із органичного розчинника до водного розчину або суспензії основи лужного або лужноземельного металу, такого як кислий карбонат натрію, буферний розчин кислого фосфату калію або карбонату кальцію, або воду, підтримуючи у цей час приблизно нейтральне значений pH, наприклад, pH 7. Цей водний екстракт, після розділення фаз, може бути сконцентрований при пониженому тиску. Сушка виморожуванням також може бути використана для одержання неочищеного твердого препарату солі клавуланової кислоти. Такі тверді препарати є стабільними при зберіганні у вигляді сухої твердої речовини при -20°C. Подібний процес описано у патенті Великобританії GB 1563103. Цей процес може бути модифікований відомим чином, наприклад, використанням додаткових стадій очищення фази органічного розчинника для вилучення високомолекулярних домішок із неочищеної клавуланової кислоти.

Ще один процес вторинного очищення клавуланової кислоти описано, наприклад, у патенті EP 0026044, за яким розчин неочищеної клавуланової кислоти в органічному розчиннику приводиться до контакту з трет-бутиламіном для утворення трет-бутиламінової солі клавуланової кислоти, яку потім виділяють, відокремлюючи цим клавуланову кислоту від домішок, що залишаються в органічному розчиннику, а соль потім перетворюють знову на клавуланову кислоту або похідну клавуланової кислоти, таку як сіль лужного металу або ефір. Інші відомі вторинні процеси очищення клавуланової кислоти пов'язані з використанням органічних амінов, таких як діетиламін, три-(нижчий алкіл)-аміни, ді-метиланілін, і N,N'-діізопропілетилендіамін для утворення солей та/або інших їх похідних з клавулановою кислотою. Ці процеси очищення мають притаманний їм недолік, що до одержаного за ними кінцевого продукту можуть потрапити сліди аміну або слідова кількість солей клавуланової кислоти з аміном.

Такі процеси зворотньої екстракції становлять проблему, коли одержують клавуланову кислоту, оскільки клавуланова кислота є особливо чутливою до води. У звичайних процесах зворотньої екстракції клавуланова кислота може залишатися у контакті з водою на протязі тривалого часу, типово близько години або більше, оскільки концентрація клавуланової кислоти у розчині зростає за відносно м'яких умов перемішування та виділення, що звичайно використовуються, а це може призвести до значної гідролітичної деградації.

Автори винаходу несподівано виявили, що відомий тип змішувального пристрою, при його використанні новим способом, забезпечує поліпшені умови змішування, які є особливо придатними для таких процесів екстракції.

Згідно з цим, винахід передбачає процес водної екстракції, за яким потік органічного розчинника, який по суті не змішується з водою, що містить водорозчинну органічну речовину, яка є бета-лактамним антибіотиком, таким як пеніцилін або цефалоспорін, або клавуланову кислоту у формі вільної кислоти або її лабільної похідної або солі, на швидкості приводять до контакту з потоком водного середовища у зоні змішення, так що значна частина розчиненої речовини переходить із органічного розчинника до водного середовища у першій зоні змішення, після чого органічний розчинник та водне середовище фізично розділяють на стадії розділення, за умови, що, якщо розчинена речовина є сіллю аміна та клавуланової кислоти, яка утворюється in situ у зоні змішення, то зазначена сіль аміну утворюється за реакцією між клавулановою кислотою або її лабільною похідною та аміном.

Варіант цього винаходу, якому віддається перевага, передбачає процес виділення органічної розчиненої речовини, яка є клавулановою кислотою у формі вільної кислоти, її солі, особливо солі з аміном, або іншої водорозчинної похідної, із розчину або суспензії в органичному розчиннику, який цілком або частково не змішується з водою, згідно з яким зазначений розчин або суспензію приводять до контакту з водним середовищем у зоні змішення, яка є зоною високої турбулентності та/або зсувного навантаження, таким чином, що утворюється розчин зазначеної клавуланової кислоти у формі вільної кислоти, її солі або іншої водорозчинної похідної, у водній фазі, після чого органічний розчинник та водну фазу фізично розділяють на стадії розділення, слідом за якою іде подальша стадія переробки, на якій клавуланову кислоту, її сіль або іншу водорозчинну похідну виділяють із водного розчину.

Органічний розчинник повинен бути таким, що по суті не змішується з водним середовищем, таким як аліфатичний кетон, наприклад, метилізобутилкетон. У випадку клавуланової кислоти, її солей та похідних, придатними органічними розчинниками є такі, що були описані раніше, тобто н-бутанол, етилацетат, н-бутилацетат та кетони загаль ної формули $R^1COR^2$, де $R^1$ та $R^2$ незалежно один від одного є $C_{1-10}$-алкільними групами, зокрема метилізобутилкетон. Розчин або суспензія може містить домішки, наприклад, домішки, що мають велику молекулярну масу, такі, як можуть бути присутнимі, якщо розчин було отримано за первинним процесом виділення, який було описано раніше, але перевага надається тим випадкам, коли його було піддано попередньому процесу очищення для видалення принаймні частини домішок. Придатні процеси попереднього очищення включають фільтрацію та обробку вугіллям-поглиначем. Розчин може також містить невелику кількість розчиненої або суспендованої води, але, найкраще, якщо розчин було отримано за первинним процесом виділення, він може бути підданим процесу зневоднення, наприклад, центрифугуванням для видалення крапель суспендованої води.

Солі цих розчинених речовин можуть бути солями металичного іону, такого як натрій або калій, або органічної основи, такої як амін. Якщо розчиненою речовиною є клавуланова кислота, перевага надається випадкам, коли вона знаходиться у формі солі з аміном. Загалом, якщо у фазі органічного розчинника знаходиться сіль, вона буде у формі суспензії, оскільки солі звичайно є нерозчинними в органичних



UA 45380 C2

UA 45380 C2

розчинниках. Така суспензія може містить частинки твердої солі, або емульсію дрібних крапель розчину солі у воді, яка може утворитись, якщо сам органічний розчинник є вологим та містить розчинену або суспендовану воду.

Придатна концентрація розчину для розчину або суспензії клавуланової кислоти, її солі або її похідної, становить приблизно від 500 до 20000мкг/мл (від 0,0025 до 0,1М), наприклад, приблизно 1000 - 5000мкг/мл (тобто від 0,005 до 0,025М), типово біля 3000 ± 1000мкг/мл (тобто 0,015 ± 0,005М) у перерахунку на зміст клавуланової кислоти. Процес за винаходом є придатним для використання при більших концентраціях клавуланової кислоти у розчині, наприклад, у випадку поліпшень виходу ферментативної культури.

Придатними солями клавуланової кислоти, для яких може використовуватись процес за цим винаходом, є солі клавуланової кислоти з амінами, наприклад, трет-бутиламіном, а також з амінами, що були описані в патентах WO 93/25557 та EP 0562583A.

Загалом придатними амінами є ковалентні сполуки загальної формули $R\text{-}NH_2$, де R позначує водень (тобто аміак) або органічну групу. Конкретними прикладами таких амінів є фенілетиламін, трет-аміламін, трет-октиламін, 1-окси-2-метил-2-пропіламін, циклопентиламін, циклогептиламін, 1-адамантанамін, N-етилпіперидин, N',N'-діізопропілетилендіамін та N,N-діметилциклогексиламін.

Прикладами інших таких амінів є $C_1$-$C_{10}$-н-ізо- та трет-алкіламіни, діциклогексиламін, адамантіламін, N,N-діетилциклогексиламін, N-ізопропілциклогексиламін, N-метилциклогексиламін, циклопропіламін, циклобутиламін, норборніламін, дегідроабієтиламін, 1-окси-2-метил-2-пропіламін, три-н-пропіламін, три-н-октиламін, три-н-бутиламін, діметиламін, ізопропіламін, ді-н-гексиламін, ді-н-бутиламін, діетиламін, 2-аміноетанол, N,N-діетилетаноламін, N,N-діметилетаноламін, етаноламін, н-бутиламін, н-гексиламін, н-октадециламін, N-етилетаноламін, 1-оксіетиламін, діетаноламін, N,N-діметилетаноламін, N-етилдіеталоламін, 1,6-діаміногексан, тріетаноламін, діізобутиламін, діізопропіламін, 2-метоксіетиламін, гідроксиламін, аміак, метиламін, етиламін, н-пропіламін, н-бутиламін, н-пентиламін, н-гексиламін, н-гептиламін, н-октиламін, н-ноніламін, н-децаламін, н-ундециламін, н-додециламін, н-проп-2-іламін, н-бут-2-иламін, н-пент-2-иламін, н-гекс-2-иламін, н-гепт-2-иламін, н-окт-2-иламін, н-нон-2-иламін, н-дец-2-иламін, н-ундец-2-иламін, н-додец-2-иламін, н-гекс-3-иламін, н-гепт-3-иламін, н-окт-3-иламін, н-нон-3-иламін, н-дец-3-иламін, н-ундец-3-иламін, н-додец-3-иламін, н-окт-4-иламін, н-нон-4-иламін, н-дец-4-иламін, н-ундец-4-иламін, н-додец-4-иламін, н-нон-5-иламін, н-ундец-5-иламін, н-додец-5-иламін, а також н-окта-децаламін, 1-фенілетиламін, п-толуїдин, п-амінобензойна кислота, п-броманілін, етил-4-амінобензоат (тобто бензокаїн), бензиламін, ді-феніламін, п-метиламінобензолсульфонамід, м-нітроанілін, N,N'-дібензилетилендіамін (тобто бензатін), діфенілметиламін, 4-метилбензиламін, 4-фенілбутиламін, N-етилпіперидин, 2,6-діметилпіперидин, 2-метил-N-оксипропілпіперидин (тобто циклометикан), 4-метилпіперазин, 1-метил-4-фенілпіперазин, N-етилморфоламін, гексаметиленімін, піридин, 2-пропілпіридин, 3-хлор-амінопіридин, морфоламін, 1,5-діазабіцикло[4.3.0]нон-5-ен, 1,4-діазабіцикло[2.2.2]октан, піролідон, хінуклідин, ксантин, N,N-діетилетилендіамін, N,N'-діізопропілетилендіамін, тріетилентетрамін, аргінін, орнітин, гістидин, лізин, бензилгліцин, 3-аміно-3-метилбутанова кислота, L-етиллізинат, L-метилгістидинат, метил-N-карбобензилокси-L-лізинат, метил-L-фенілаланат, етилгліцилгліцинат, етил-п-оксифенілгліцинат, етил-п-оксифенілгліцинат, етилгліцинат, етил-L-тирозинат, п-метоксибензил-$\alpha$-амінофенілацетат, н-бутил-$\alpha$-амінофенілацетат, метиларгінат, бензилгліцин, бензилфенілгліцин, 1-нітробензилфенілгліцин, н-бутилфенілгліцин, п-метоксибензилфенілгліцин, етилфенілгліцин, п-нітробензил-п-оксифенілгліцин, п-нітробензилсерин, н-бутилсерин, метиларгінін, діметилглутамат, п-нітробензилтирозинат, п-нітробензидгліцинат, бензилгліцинат, п-нітробензил-$\alpha$-аміно-п-оксифенілацетат, п-нітробензил-$\alpha$-амінофенілацетат, етил-$\alpha$-аміно-п-оксифенілацетат, етил-L-тирозинат.

У випадку клавуланової кислоти деякі із цих солей амінов утворюють сольвати з деякими органічними розчинниками, та/або гідрати, і цей винахід охоплює процеси, у яких сіль знаходиться у таких сольватованих та гідратованих формах.

Водне середовище може, наприклад, бути водою, або, як то буде описано далі, при двох- або многостадійних процесах за винаходом, може бути розбавленим розчином розчиненої речовини.

Робочі умови, наприклад, концентрації реагентів, відносне співвідношення розчинів, що використовуються, швидкості потоків, часи контакту та ін. процесу обираються таким чином, щоб, у тому числі, якомога більша кількість клавуланової кислоти, її солі або похідної, екстрагувалась із розчину в органічном розчиннику до водної фази за короткий час, а також щоб у водній фазі утворювався концентрований розчин клавуланової кислоти, її солі або похідної.

Приведення до контакту відповідних потоків органічного розчинника, що містить розчинену речовину, та водного середовища може, наприклад, бути здійснено шляхом зливання роздільних потоків фази органічного розчинника та фази водного середовища у змішувальній камері або змішувальном апараті, причому змішувальна камера становитиме зону контакту.

У зоні змішення бажано досягти якнаймога швидкого та ефективного контакту між компонентами, тобто фазою органічного розчинника та фазою водного середовища. Бажано, щоб будь-яка фаза водного середовища у зоні зміщення, що присутня у вигляді окремої фази, знаходилась у формі фази диспергованої емульсії, тобто була роздріблена до стану, такого як дрібні крапельки, які утворюють високу поверхню контакту між двома фазами.

Ефективний контакт між компонентами може бути досягнений придатним способом шляхом використання відомих змішувальних пристроїв, які забезпечують високу ступінь турбулентності рідини та зсувної напруги у зоні змішення, де змішуються рідини, що надходять до змішувального пристрою, та які здатні роздрібнити



UA 45380 C2

UA 45380 C2

окрему фазу води або водного розчину до дрібних крапель. Такі змішувачі відомі у техніці, і вибір придатного змішувального пристрою, здатного задовольнити цим вимогам, є очевидним для фахівців у цій галузі.

До придатних змішувальних пристроїв належать відомі магістральні змішувачі, наприклад, такого типу, у яких один або декілька створюючих турбулентність елементів розташовані усередині трубопроводу, до якого подається потік компонентів. Іншим придатним типом змішувача є гомогенізатор, наприклад, такої конструкції, в якому дві рідки фази під тиском перепускають скрізь навскісний клапан. До придатних змішувальних пристроїв можуть також належати ємності, у яких створюються сильна турбулентність та/або зсувне напруження за допомогою турбін, гвинтів та ін.

Ще одним типом змішувача, якому надається перевага, є камера, у якій рідини, що надходять, піддаються інтенсивному змішуванню по обертальній траєкторії, наприклад, віхрова камера типу, який було у загальних рисах описано в патенті ЕР 0153843-А (Відомство Атомної Енергетики Великобританії), де вихрова камера включає камеру, що має по суті круговий поперечний переріз, наприклад, таку, що має загалом циліндричну форму (за іншими варіан,тами камера може бути по суті сферичною, мати форму сплюснутої сфери, бути еліпсоїдальною, конічною, стрільчастою та ін.) і має щонайменше один вхідний тангенціальний отвір та осьовий вихідний отвір. У такому змішувачу компоненти подаються усередину крізь тангенціальний отвір (отвори) та зазнають обертового вихрового руху, що призводить до ретельного перемішування. Компоненти можуть подаватись усередину крізь один тангенціальний вхідний отвір, якщо вони перед подачей до вихрової камери вже знаходяться у суміші, або кожен з них може подаватись крізь окремий тангенціальний вхідний отвір, для змішення у вихровій камері. Внутрішні стінки камери можуть бути гладкими, або, за іншим варіантом виконання, можуть бути оснащені виступаючими усередину відбивачами або спрямовувачами для спрямування потоку рідини або для сприяння утворенню змішуючого вихору або турбулентності. Фаза органічного розчинника та фаза водного середовища можуть подаватися окремо одна від одної крізь окремі відповідні тангенціальні вхідні отвори, або, за іншим варіантом, вони можуть подаватися разом крізь один вхідний отвір.

Викладена вище процедура змішування призводить до утворення емульсії, яка містить дрібні краплі водної фази, яка, наприклад, становить водний розчин клавуланової кислоти, її солі або похідної, які диспергровані в об'ємній фазі органічного розчинника. Водна фаза та фаза розчинника потім фізично розділюються на стадії розділення. Розділення може бути здійснено за допомогою відомих розділяючих пристроїв, зокрема, центрифугальних сепараторов. Придатним типом центрифугального сепаратора є дискова центрифуга. Така дискова центрифуга загалом складається із камери, яка має загалом круговий внутрішній переріз, в якій знаходиться блок центрального диска, та порожній простір між наружним краєм блока диска та стінками камери. З урахуванням високого співвідношення між органічною фазою та водною фазою, яке використовується у процесі за даним винаходом, бажано, щоб цей порожній простір був відносно невеликим. Конструкція та робота такої центрифугі добре відомі фахівцям у даній галузі.

Емульсія може подаватися із змішувального пристрою прямо до розділяючого пристрою, переважно з якнайменшим часом переміщення для зменшення гідролітичної деградації розчиненої речовини у водному середовищі.

За іншим варіантом виконання, може бути використований змішувач типу, описаного в патенті ЕР 153843-А, який складається із вихрової камери, такої як описано раніше, що має поєднану з нею стадію розділення, яка складається із колони, що утворює продовження вихідного отвору, і має на віддаленом від вихрової камери кінці або поряд із ним розміщені на деякій відстані один від одного отвори, в яким рідини, що мають різну густину, подаються до камери крізь отвір (отвори), утворюють у камері вихреву течію та витікають з нею із камери, а проходження спірального потоку із камери вздовж колони призводить до центрифугального розділення рідин, які витікають із колони крізь розміщені на деякій відстані один від одного отвори.

При використанні компонентів і змішувальних та розділяючих пристроїв, як було описано раніше, компоненти можуть бути подані до змішувального пристрою, а емульсія водної та органічної фази, що утворюється в змішувальном пристрої, може бути подана до розділяючого пристрою, і водна фаза виходитиме як окрема фаза із розділяючого пристрою. Співвідношення компонентів, які подаються до змішувального пристрою, буде змінюватись залежно від умов, в першу чергу від концентрації розчиненої речовини та виду розчинника, що використовується в фазі органічного розчинника. При визначенні цих співвідношень, як то згадувалось вище, бажано контролювати концентрацію розчиненої речовини, наприклад, клавуланової кислоти, її солі, такої як сіль аміну, або похідної, у водній фазі, яка виходить із розділяючого пристрою, та регулювати подачу водної фази у відповідності до експериментально визначеної залежності для досягнення та підтримання бажаної концентрації. Наприклад, у зоні змішення об'ємне співвідношення (водне середовище): (фаза органічного розчинника) може, наприклад, дорівнювати 1 : 50, наприклад, 1 : 100, бажано 1 : (100 - 200).

За умов змішування в зоні змішення перенесення водорозчинної розчиненої речовини із фази органічного розчинника може статись відносно швидко та ефективно. Це дозволяє значно скоротити час знаходження розчиненої речовини у водному середовищі і тим самим зменшити ступінь гідролізу розчиненої речовини.

Умови сильної турбулентності та/або зсувного навантаження в зоні змішення/контакту дають змогу дуже швидко здійснювати процес за винаходом, таким чином, що час, на протязі якого водна фаза повинна бути у контакті з органічною фазою, а внаслідок цього, час знаходження розчиненої речовини у водному розчині, може бути дуже невеликим. Загальний час, протягом якого органічна фаза та водна фаза знаходяться у контакті, може становитиме менш ніж одну годину. Переважно органічна фаза та водна фаза знаходяться у контакті значно менше цього часу, пригодним значенням є 15 хвилин або менш, краще 10 хвилин або менш, ще краще 5 хвилин або менш, ідеально - якнаймога менший час, який дозволяє водночас досягти прийнятного рівня перенесення розчиненої речовини із органічної фази до водної фази. Прийнятним значенням часу, на протязі якого

UA 45380 C2

UA 45380 C2

компоненти процесу знаходяться у контакті в зоні змішення та на стадії розділення, може становити від 0,5 до 3 хвилин, наприклад, час знаходження органічної фази у зоні контакту може становити від 0,5 до 2 хвилин, наприклад, 1 хвилина ± 15 секунд, а придатне значення часу знаходження на стадії розділення може становити від 1,5 до 3 хвилин, наприклад, 2 хвилини ± 15 секунд. У випадку клавуланової кислоти та її похідних або солей такий короткий час перебування може мати дуже значні переваги по зниженню ступіню деградації клавуланової кислоти.

Час, на протязі якого компоненти знаходяться у зоні змішення та на стадії розділення процесу, може залежати від масштабу процесу, але загальні принципи та конкретні подробиці, викладені у цьому опису, дадуть фахівцям в даній галузі змогу відтворити процес, придатний для використання в промисловості.

За процесом по даному винаходу, має місце перенесення розчиненої речовини, такої як клавуланова кислота, її сіль або похідна, із фази органічного розчину до водної фази. Краще, коли це перенесення здійснюється якнайшвидше. Бажано, щоб за час контакту органічної фази та водної фази у процесі на стадіях змішування та розділення більш ніж 75%, краще більш ніж 80%, наприклад, 90% або більш розчиненої речовини перейшло до органічної фази. Ця частка розчиненої речовини, такої як клавуланова кислота, що екстрагується до водної фази, є вимірним показником процесу і може бути використана як контрольний параметр, наприклад, для контролю подачи компонентів.

Вихідним продуктом стадії розділення процесу є концентрований водний розчин розчиненої речовини, наприклад, сіль клавуланової кислоти, наприклад, сіль клавуланової кислоти та аміну, така як сіль з описаними вище амінами, який може також містить розчинений органічний розчинник, інші домішки та ін., а також окрема вихідна фаза органічного розчинника, яка містить залишки клавуланової кислоти у розчині. Цей збіднений розчин розчиненої речовини в органічному розчиннику може бути піддан на двох або декількох стадіях процесу за даним винаходом другій, і, можливо, подальшим стадіям змішення та розділення, як було описано раніше, для видобутку додаткової частини розчиненої речовини. Звичайно таким чином може бути екстраговано до водної фази 90% або більш від загальної вихідної кількості розчиненої речовини у розчині в органічному розчиннику, наприклад, 93% або більш, типово 96 - 98%. Така величина екстракції загальної частки розчиненої речовини також є вимірним показником водної фази і може бути використана в якості контрольного параметру, як це було описано вище.

Вищевказані компоненти можуть бути подані кожен окремо до зони змішення, або, за іншим варіантом виконання, можуть бути попередньо змішані або злиті разом перед зоною змішення і потім разом подані до зони контакту.

За одним із варіантів цього процесу розчинена речовина може ут ворюватись in situ в органічному розчиннику, коли органічний розчинник містить прекурсор розчиненої речовини, який піддають обробці в органічному розчиннику сполукою, яка утворює сіль. Наприклад, у випадку бета-лактамних антибіотиків, прекурсор може бути вільною кислотою антибіотика, а його сіль може утворитися шляхом додання солетворної сполуки, такої як алкоксид лужного металу або органічна основа, така як органічний амін, до прекурсора в розчиннику. У випадку клавуланової кислоти прекурсор може бути вільною клавулановою кислотою, а її сіль може бути одержана шляхом змішування солетворної сполуки, такої як алкоксид лужного металу або, краще, органічний амін, такий як було описано раніше, з прекурсором у розчиннику. Такий розчин прекурсора, наприклад, вільної кислоти, може бути продуктом, одержаним при екстракції розчинником із водного середовища, що містить клавуланову кислоту, яке було одержане за первинним процесом екстракції, як описано раніше. Такий розчин прекурсора, наприклад, вільної кислоти, може бути досить розведеним, таким, що містить 1%мас. або менше, наприклад, 0,1 - 0,5%мас. вільної кислоти. Після цього в розчині утворюється сіль у вигляді розчину солі в розчиннику, або, більш звичайно, у вигляді гетерогенної суспензії частинок солі або емульсії дрібних крапель концентрованого водного розчину в розчиннику, якщо сіль є такою, що практично не розчиняється в розчиннику.

Якщо сіль утворюється таким чином, то змішення солетворної сполуки з розчином в органічному розчиннику може бути здійснено шляхом додання солетворної сполуки до (першої) зони змішення разом з фазою органічного розчинника та водним середовищем, чи то солетворна сполука та фаза органічного розчинника можуть бути попередньо змішані до їх подання до зони змішення з органічним середовищем.

Попереднє змішення солетворної сполуки та фази органічного розчинника може бути здійснено шляхом подачи солетворної сполуки, такої як амін, в потік фази органічного розчинника, або це може бути здійснено шляхом подачи разом солетворної сполуки та фази органічного розчинника до другої зони змішення, тобто зони попереднього змішення. Як і для першої зони змішення, бажано здіснювати змішення швидко, а тому друга зона змішення може бути змішувальною камерою другого змішувального пристрою, наприклад, такого, що належить до одного із описаних вище типів змішувальних пристроїв, наприклад, магістрального змішувача або вихрової камери. Ця суміш, що утворюється шляхом змішування солетворної сполуки з фазою органічного розчинни ка, потім може бути подана до першої зони змішення, як то описано раніше. Солетворні сполуки, такі як вищевказані аміни, є звичайно розчинними в органічних розчинниках.

Якщо сіль утворюється за цим способом, то кількість солетворної сполуки, що змішується з фазою органічного розчинника, може контролюватись, налриклад, шляхом контролю pH суміші, що виходить із першої зони змішення і визначення за результатами цих вимірів кількості солетворної сполуки, що має бути додана, наприклад, для забезпечення нейтралізації усієї вільної кислоти, або, у рази лужної реакції середовища, для показу того, що була використана надлишкова кількість солетворної сполуки, такої як аміни.

У першій зоні змішення величина об'ємного співвідношення (водне середовище): (фаза органічного розчинника) може бути, наприклад, в інтервалі від 1 : 50 до 1 : 200, краще 1 : (100 - 200). За умов



UA 45380 C2

UA 45380 C2

змішування в першій зоні змішення перехід водорозчинної розчиненої речовини із фази органічного розчинника може відбуватись швидко та ефективно. Це допомагає значно скоротити час перебування розчиненої речовини у водному середовищі і може, тим самим, зменшити ступінь гідролізу розчиненої речовини.

Після виходу із першої зони змішення фаза водного середовища та фаза органічного розчинника розділюються на стадії розділення, як було описано раніше, звичайно на основі їх незмішуванності та/або різниці у густині. Розділення може бути здіснено шляхом механічного розділення, наприклад, відстоюванням у відстійнику до розділення двох рідких фаз. Перевага надається більш швидкому здісненню механічного розділення шляхом центрифугування за допомогою, наприклад, фентрифугального сепаратора, як було описано раніше, або, наприклад, подачей змішаного потоку фази водного середовища та фази органічного розчинника до рідинного контактора, який включає стадію вихроутворення та стадію сепарації, як описано у патенті EP 0153843A, котрий було описано раніше.

Фаза водного середовища, яка відокремлюється від фази органічного розчинника, може містити високу концентрацію розчиненої речовини, наприклад, у 25 - 250 разів вище за концентрацію розчиненої речовини або прекурсора розчиненої речовини, які спочатку знаходились в органичному розчиннику. Концентрація розчиненої речовини у цій фазі водного середовища може бути легко визначена за густиною або іншим придатним способом. Концентрація розчиненої речовини в фазі водного середовища визначається, між іншим, величиною об'ємного співвідношення (водне середовище): (фаза органічного розчинника) у першій зоні змішення, і контроль густини відділеної фази водного середовища дозволяє регулювати це об'ємне співвідношення. Ця відокремлена фаза водного середовища може бути піддана подальшій обробці та ін., як це буде описано далі.

Частина фази водного середовища, яка відділяється від органичного розчинника на цій першій стадії розділення, може бути подана в потік водного середовища, який надходить до першої зони змішення для одержання водного середовища, яке є розведеним водним розчином розчиненої речовини. Використання розведеного водного розчину розчиненої речовини як водного середовища в першій зоні змішення, а також регулювання концентрації розчиненої речовини в цьому розведеному водному розчині, наприклад, у відповідності до флуктуацій концентрації водного середовища, яке відділяють після першої зони змішення, дозволяє дещо компенсувати флуктуації концентрації розчиненої речовини або прекурсора розчиненої речовини в органічному розчиннику.

За описаним вище процесом екстракції до водної фази значна частина розчиненої речовини може перейти із фази органічного розчинника до фази водного середовища у першій зоні змішення, наприклад, 80% або більш. Відділена фаза органічного розчинника може, проте, містити значну залишкову кількість розчиненої речовини, із-за більшого об'єму фази органічного розчинника, хоч залишкова концентрація розчиненої речовини може становити лише біля 0,05%мас. Внаслідок цього бажано подавати фази органічного розчинника на другу стадію розділення.

Таким чином, перевага надається варіанту виконання винаходу, за яким відділена фаза органічного розчинника, яка містить залишкову розчинену речовину, на швидкості приводиться до контакту з додатковою кількістю водного середовища у третій зоні змішення, так що додаткова частина розчиненої речовини переходить до водного середовища, після чого фазу органічного розчинника та фазу водного середовища розділяють. Водне середовище, як і раніше, може бути водою або розведеним водним розчином розчиненої речовини.

За цим варіантом виконання, якому надається перевага, бажано, щоб змішування в третій зоні змішення також видбувалося швидко, а третя зона може бути змішувальною камерою або третім змішувальним пристроєм, який може належати до одного із раніше описаних типов змішувальних пристроїв, наприклад, магістральним змішувачем або вихровою камерою. Може бути бажаним подати додаткову кількість солетворної сполуки, котра, як і раніш, може бути введена разом з фазою органичного розчинника та водним середовищем, або може бути попередньо змішана з фазою органічного розчинника, як це було описано вище. Чи буде вводитися ця додаткова кількість солетворної сполуки, та кількість вводимої сполуки, може, як було описано вище, визначатись та регулюватись шляхом вимірів pH відокремленої фази водного середовища.

Відділення фази водного середовища від фази органічного розчинника після виходу із третьої зони зміщення може здійснюватись шляхом механічного розділення, як було описано вище.

На цій другій стадії розділення концентрація розчиненої речовини у відокремленій фазі водного середовища може бути оптимізована на рівне пріблизно такої ж саме концентрації, як і у водном середовищі, яке отримують на першій стадії розділення раніше. Концентрація цієї відділеної фази водного середовища може контролюватись, наприклад, за її густиною, і цей контроль, як було описано вище, може бути використаний для регулювання кількості водного середовища, що подається в цю третю зону зміщення.

Оскільки концентрація розчиненої речовини в фазі органічного розчинника, який подається до третьої зони зміщення вже після того, як вона була піддана процесу екстракції водною фазой в першій зоні змішення, буде значно нижче, ніж у фазі розчинника, яка подається до першої зони змішення, для досягнення високої концентрації у водній фазі в цій третій зоні змішення може бути потрібне більш високе об'ємне співвідношення (водне середовище): (фаза органічного розчинника), наприклад, 1 : ≥ 250, наприклад, 1 : ≥ 750, бажано біля 1 : ≥ 500. Величини об'ємного співвідношення (водне середовище): (фаза органичного розчинника) в першій та третій зонах змішення можуть бути приблизно пропорційні відповідним концентраціям розчиненої речовини в фазах органічного розчинника, які надходять, відповідно, до першої та третьої зон змішення.

Відокремлена фаза водного середовища з цієї стадії розділення після третьої зони змішення може бути об'єднана з фазою водного середовища, яка виходить із стадії розділення після першої зони змішення.

За іншим варіантом виконання, концентрація розчиненої речовини у фазі водного середовища, що була



UA 45380 C2

UA 45380 C2

відокремлена на стадії розділення після третьої зони змішення, може бути оптимізована на більш низьком рівні концентрації, наприклад, біля 5% або менш, з утворенням водного середовища, яке є розведеним водним розчином розчиненої речовини, і яке може бути подане до циркуляції для утворення, хоча б частково, водного середовища, яке подають разом з фазою органічного розчинника до першої зони змішення. Концентрація розчиненої речовини у водному середовищі, відділеному після третьої зони змішення, може контролюватись, як було описано вище, наприклад, за густиною, і цей контроль може бути використано для регулювання об'ємного співвідношення (водне середовище): (фаза органічного розчинника) у третій зоні змішення. У випадку, коли органічне середовище з цієї стадії розділення повертається назад до першої зони змішення для використання в якості, або як частина, розведеного водного розчину розчиненої речовини, величина об'ємного співвідношення (водне середовище): (фаза органічного розчинника) у третій зоні змішення може бути такою ж самою, як у першій зоні змішення.

Органічний розчинник, відокремлений після третьої зони змішення, з якого в основному було видобуто розчинену речовину, може бути поданий до циркуляції для екстрагування свіжої порції розчиненої речовини, або її прекурсора, із водного джерела розчиненої речовини або прекурсора. Типово джерелом може бути продукт хімічної або ферментативної реакції, в якій утворюється фармацевтична сполука. Водне джерело може на попередній стадії бути піддано одній або декільком по суті звичайним процедурам очищення, таким як фільтрація, відстій, флокуляція та ін., та/або фізико-хімічній обробці, такій як регулювання pH або температури. Розчин фармацевтичної сполуки в органічному розчиннику може також бути піддано подальшому очищенню та/або фізико-хімічній обробці, наприклад, вищезгаданому солеутворенню перед подачей до першої зони зміщення, як було описано раніше.

Перед приведенням до контакту зі свіжим джерелом, але після третьої зони змішення, органічний розчинник може бути піддано необов'язковій обробці, наприклад, по суті звичайному очищенню або додатковій фізико-хімічній обробці. Наприклад, якщо розчинена речовина була піддана хімічній обробці, коли вона знаходилась у першому розчиннику у попередньому колі обігу, наприклад, шляхом введення солетворної сполуки, може бути бажаним провести додаткову хімічну обробку перед приведенням до контакту зі свіжим джерелом, наприклад, для нейтралізації ефекту попередньої обробці, наприклад, пропустити крізь шар іонообмінної смоли для видалення домішок.

Екстракція свіжої розчиненої речовини або прекурсора із водного джерела таким циркулюючим органічним розчинником може бути здійснена шляхом приведення розчинника та джерела до контакту за умов змішування. Наприклад, відповідні потокі органічного розчинника та джерела можуть бути приведені до контакту у четвертій зоні змішення, таким чином, щоб частина, ідеально значна частина, розчиненої речовини або прекурсора із джерела екстрагувалась в органічний розчинник, з послідуючим розділенням фаз органічного розчинника та водного джерела. У цій четвертій зоні змішення знову ж таки бажано здійснювати переміщення швидко, а зона змішення може бути змішувальною камерою четвертого змішувального пристрою, який належить до одного із описаних вище типов, наприклад, є магістральним змішувачем або вихровою камерою. Подальше розділення фази органічного розчинника та фази водного джерела може бути здійснено, як описано вище для першої зони змішення та подальшого розділення.

Незалежно від того, чи подається органічний розчинник на циркуляцію, як описано вище, чи ні, перед поданням до першої зони змішення органічного розчинника, який містить розчинену речовину або прекурсор розчиненої речовини, може бути бажано здійснити по суті звичайні процедури очищення, такі як зневоднення, фільтрація, очищення від домішок та ін.

Подальша обробка водного середовища після розділення може бути цілком звичайною, як це розуміється в цій галузі і може включати стадії очищення, наприклад, з використанням вугілля, фільтрацію та ін.

Наприклад, якщо за процесом по винаходу клавуланова кислота в органічному розчиннику екстрагується у вигляді солі аміну, або перетворюється на неї in situ у водному розчині, ця сіль аміну може бути потім перетворена на фармацевтично прийнятну сіль або ефір, таку як клавуланат калію. При такому перетворенні може бути бажано для подальшого зниження рівня домішок провести перекристалізацію солі аміну з клавулановою кислотою або кристалізацію осадженням у вигляді сольвату, такого як сольват ацетону. Така перекристалізація може бути здійснена у звичайний спосіб, наприклад, сіль у водному розчині обробляють значним об'ємом сольватоутворюючого розчинника, такого як ацетон, необов'язково при перемішуванні та/або охолодженні для одер жання кристалізованого продукта.

Сіль клавуланової кислоти з аміном (II), необов'язкого у формі її сольвату, може бути перетворена на клавуланову кислоту або на її фармацевтично прийнятную сіль або ефір шляхом, наприклад, реакції іонного заміщення у випадку вільної кислоти або її солей, або етерифікації.

Реакція іонного заміщення може бути здійснена з використанням іонообмінних смол, наприклад, шляхом пропускання розчину солі крізь шар катіонообмінної смоли у натріевой, калієвой або кальцієвой формі. До придатних катіонообмінних смол належать Amberlite IR 120 та аналогічні смоли.

За іншим варіантом виконання реакція іонного заміщення може бути здійснена шляхом проведення взаємодії протонованого катіону аміну з сіллю сполуки-прекурсора, яка може бути основою, наприклад, карбонатом, бікарбонатом або гідроксидом фармацевтично прийнятного лужного або лужноземельного металу, або сіллю органічної карбонової кислоти з фармацевтично прийнятним катіоном, таким як катіон лужного або лужноземельного металу, наприклад, сіль алканової кислоти формули (IV):

$R^{10}$-$C0_2H$ (IV)

де $R^{10}$ - алкільна група, яка містить, наприклад, від 1 до 20 атомів вуглецю, краще від 1 до 8 атомів вуглецю. Прикладами придатних солей є ацетат, пропіонат або етилгексаноати, причому перевага надається



UA 45380 C2

UA 45380 C2

2-етилгексаноату натрію та 2-етилгексаноату калію. Типово сіль клавуланової кислоти та аміну може бути введена до реакції з сіллю кислоти (IV) та лужного металу у розчині або суспензії у придатному розчиннику, який може, наприклад, бути органічним розчинником, водою, або сумішшю води та органічного розчинника, такого як ізопропанол. Звичайно розчини солі клавуланової кислоти з аміном та солі сполуки-прекурсора (IV) можуть бути змішані, і фармацевтично прийнятній солі дають викристалізоватися. Звичайно реакція може бути проведена при температурі нижче кімнатної, наприклад, від 0 до 15°С, наприклад, від 0 до 10°С, краще від 0 до 0,5°С.

Придатними способами етерифікації є:

a) проведення реакції солі клавуланової кислоти та аміна (II) зі сполукою формули $Q\text{-}R^{11}$, де Q позначує групу, що легко заміщується, а $R^{11}$ - органічну групу;

b) проведення реакції солі клавуланової кислоти та аміну (II) зі спиртом або тіолом в присутності агента, що промотує конденсацію, такого як карбодіімід;

c) проведення реакції солі клавуланової кислоти та аміну (II) з діазосполукою.

Описані вище процеси охоплюють такі аспекти винаходу, за якими сіль клавуланової кислоти та аміну (II) спочатку перетворюють на клавуланову кислоту або іншу її сіль, а потім перетворюють на потрібний ефір. Додаткові подробиці способу етерифікації описані в патентах Великобританії 1508977 та 1508978. Використання даного винаходу дозволяє полегшити одержання солей та ефіров клавуланової кислоти у чистому вигляді порівняно зі способом за патентами Великобританії 1508977 та 1508978.

У іншому аспекті винахід дозволяє використовувати магістральний змішувач, гомогенізатор, ємність, у якій створюється висока турбулентность або зсувні навантаження під дією турбін, гвинтів та ін., або вихрову камера типу, який описано у загальному вигляді в патенті ЕР 0153843-А (Відомство Атомної Енергетики Великобританії), де вихрова камера включає камеру, що має по суті круговий поперечний переріз, наприклад, таку, що має загалом циліндричну форму (за іншими варіантами камера може бути по суті сферичною, мати форму сплюснутої сфери, бути еліпсоїдальною, конічною, стрільчастою та ін.) і має що найменше один вхідний тангенціальний отвір та осьовий вихідний отвір, у процесі екстракції клавуланової кислоти у формі вільної кислоти, лабільної похідної або солі, із фази органічного розчинника в фазу водного середовища, у якості зони змішення, в якій змішуються органічна фаза та водна фаза, за умови, що якщо розчинена речовина є сіллю клавуланової кислоти та аміну, яка утворюється in situ у зоні змішення, то зазначена сіль аміну утворюється за реакцією між клавуланою кислотою або її лабільною похідною та аміном.

Далі винахід буде описано для прикладу із посиланнями на:

Фігура 1 - яка зображує загальну схема процесу за винаходом;

Фігура 2 - яка зображує вихрову камеру, яка використовується у процесі за винаходом.

На Фіг. 1 схематично зображено процес, в якому використовується процес водної екстракції за винаходом. Потік розчину прекурсора розчиненої речовини у розчиннику, який не змішується з водою, що містить, наприклад, 0,25% мас. фармацевтичної сполуки, наприклад, кислоти, такої як клавуланова кислота, подається по трубопроводу (1). Потік через вхідний отвір (2) надходить до першої змішувальної камери (3). Потік води по трубопроводу (4) також надходить крізь вхідний отвір (5) до першої змішувальної камери (3); об'ємне співвідношення вода: розчинник у камері (3) становить біля 1 : 100.

Солетворна сполука, така як амін, наприклад, третинний амін, такий як третинний бутиламін або один або кілька із інших амінов, що були описані вище, також надходить до системи за одним із трьох альтернативних маршрутів (6А), (6В) або (6С), як було описано раніше, та утворює сольват водорозчинної солі із прекурсором розчиненої речовини. За умов перемішування в змішувальній камері (3) сольват солі екстрагується до водної фази, утворюючи водний розчин.

Змішаний потік органічного розчинника та водного розчину виходить крізь вихідний отвір (7) змішувальної камери (3). Суміш надходить до pH-метру (8), і показання цього приладу використовуються як контрольний параметр для визначення кількості аміну, що подається до системи крізь (6А), (6В) або (6С), наприклад, електронним керуючим пристрієм (9), який керує клапанами та лічильниками подання аміну (не зображені), таким чином, що, якщо водна фаза стане надлишково лужною, кількість аміну, що надходить, зменшується, і навпаки.

Трьома альтернативними маршрутами, за якими може надходити амін, є такі. Згідно з (6А), амін може просто подаватись до трубопроводу (1) крізь регулюючий клапан та ін. (не зображено). Згідно з (6В), амін може подаватися крізь вхідний отвір (10) першої змішувальної камери (3). Згідно з (6С), трубопровід (1) та потік аміну надходять до другої змішувальної камери (11) крізь вхідні отвори (12) та (13), так що змішування відбувається у другій змішувальній камері (11), а суміш виходить крізь вихідний отвір (14) другої змішувальної камери (11), після чого подається до першої змішувальної камери (3).

Змішаний потік водного розчину та органічного розчиннику, що виходить із вихідного отвору (7) першої змішувальної камери (3), надходить до сепаратора (15), який є центрифугою, що має звичайні конструкцію та режим роботи, але малий порожній простір, і який розділяє фази водного розчину та органічного розчинника. Водний розчин виходить із вихідного отвору (16) сепаратора (15), і його густина вимірюється за допомогою інструмента для вимірювання густини (17). Виміри густини використовуються як параметр електронного регулювання (18) подачи води по трубопроводу (4), причому потік регулюється таким чином, щоб підтримувати бажану концентрацію розчиненої речовини у водному розчині.

Потік (19) водного розчину із сепаратора (15) може бути піддано подальшій обробці, яка є звичайною в даній галузі, наприклад, кристалізація, осадження або подальша хімічна обробка розчиненої речовини. Додатково може робитись підживлення (20) водним розчином потоку води в трубопроводі (4), так щоб екстракція із органічного розчинника здійснювалась розведеним водним розчином. Кількість водного розчину, що надходить



UA 45380 C2

UA 45380 C2

у такий спосіб для підживлення до трубопроводу (4), може також контролюватись (21) у відповідності до густини вихідного потоку (16).

Потік фази органічного розчинника (22) із сепаратора (15) є збідненим на розчинену речовину, але кількість залишкової розчиненої речовини така, що варта повторної екстракції водним середовищем для екстрагування другої порції розчиненої речовини. Тому фазу органичного розчинника подають до третьої змішувальної камери (3А) разом із потоком води (4А), а змішаний вихідний потік піддають другому циклу змішування та розділення, аналогічно тому, як було описано вище, причому відповідні елементи, які мають відповідну функцію, є відповідно позначеними на кресленні.

Цей другий цикл змішування та розділення за різними аспектами відрізняється від першого циклу. Додання солетворної сполуки, такої як амін, є необов'язковим, оскільки достатня її кількість може залишатись після першого циклу для зв'язування усього прекурсора розчиненої речовини. Потік води або розведеного водного розчину розчиненої речовини, що надходить до третьої змішувальної камери (3А), може бути відрегульовано для забезпечення можливості одержання двох альтернативних варіантів вихідних розчинів (19А). Він може бути відрегульованим для одержання розчину розчиненої речовини, який має концентрацію, близьку до концентрації вихідного потоку (19), і який може бути змішаний з вихідним потоком (19). Згідно з цим першим варіантом, об'ємне співвідношення між водною фазою та фазою органічного розчинника в третій змішувальній камері (3А) може бути значно нижче, ніж у першій змішувальній камері (3), типово біля 1 : 500. За іншим варіантом, він може бути відрегульованим для одержання розведеного водного розчину розчиненої речовини, наприклад, 5%мас., який може бути повернено через (23) до трубопроводу живлення (4) першої змішувальної камери (3). Згідно з цим другим варіантом, бажано, щоб величина об'ємного співвідношення (водна фаза): (фаза органічного розчинника) в третій змішувальній камері (3А) була приблизно такою ж самою, як і в першій змішувальній камері (3).

Потік органічного розчинника (22А) на виході із сепаратора (15А) може бути подано на рециркуляцію та очищення (не зображено) і може бути використано для екстракції додаткової кількості розчиненої речовини або прекурсора розчиненої речовини із їх водного джерела (не зображено).

Фахівцям у даній галузі зрозуміло, що в процесі, схема якого зображена на Фігурі, будуть різні лічильники, клапани, насоси, зрівняльні резервуари, керуючи системи та інше обладнання, що звичайно використовуються у техніці для забезпечення роботи системи з максимальною ефективністю. Вони не зображені з метою спрощення.

Змішувальні камери (3), (3А), (11), (11А) можуть бути змішувальними камерами по суті звичайних змішувальних пристроїв загально відомого типу, наприклад, магістральних змішувачив. За іншими варіантами виконання ці змішувальні камери можуть бути вихровою камерою, що має один або кілька тангенціальних вхідних отворів та осьовий вихідний отвір, типа такої, що зображена у загальних рисах на Фіг. 2.

На Фіг. 2 приведено загальний вигляд вихрової камери (21), яка складається із по суті циліндричної камери (22), що має, відповідно, перший та другий вхідний отвори (23) та (24) та один осьовий вихідний отвір (25), і яка зображена на виді збоку з частковим перерізом на Фіг. 2А та на виді зверху у перерізі по площині А-А з Фіг. 2А на Фіг. 2В. При роботі перша та друга рідини (не зображені) подаються на швидкості, відповідно, крізь перший та другий тангенціальні отвори (23) та (24) у напрямках, що позначені стрілками, і в камері (22) створюється вихрова течія, у якій змішуються перша та друга рідини. Потік змішаних першої та другої рідин виходить із камери через осьовий вихідний отвір (25). Змішувальні камери (3), (3А), (11) та (11А) можуть бути такими вихровими камерами.

Фахівцям у даній галузі зрозуміло, що схема на Фіг. 1 спрощена за рахунок випущення конкретних підробиць, що стосуються клапанів, насосів, зрівняльних резервуарів, трубопроводів та іншого обладнання, що звичайно використовується в хімічній технології. Сконструювати технологічну систему за схемою, наведеною на Фіг. 1, здатен звичайний інженер хімічної технології, який має досвід роботи у галузі.

## Формула винаходу

1. Спосіб водної екстракції клавуланової кислоти, згідно з яким потік органічного розчинника, що є таким, що по суті не змішується з водою, який містить клавуланову кислоту в формі вільної кислоти, приводять в реакцію з органічним аміном в першій зоні змішування і формують сіль аміну клавуланової кислоти й швидко приводять її до контакту з потоком водного середовища в першій зоні змішування таким чином, що значна частина солі аміну клавуланової кислоти переходить із органічного розчинника до водного середовища в першій зоні змішування, після чого на стадії розділення фізично розділяють фазу органічного розчинника та водну фазу.

2. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що органічний розчинник є аліфатичним кетоном.

3. Спосіб за п. 1 або 2, який **відрізняється** тим, що амін вибирають із третинного бутиламіну, фенілетиламіну, т-аміламіну, т-октиламіну, 1-окси-2-метил-2-пропіламіну, циклопентиламіну, циклогептиламіну, 1-адамантанаміну, N-етилпіперидину, N',N'-діізопропілетилендіаміну та N,N-діметилциклогексиламіну.

4. Спосіб за п. 1 або 2, який **відрізняється** тим, що в зоні змішування, яка включає змішувальний пристрій, забезпечують високий рівень турбулентності рідини та зсувного навантаження та здійснюють змішування рідин, що надходять до змішувального пристрою, і роздрібнюють фази води або водного розчину на дрібні краплі.

5. Спосіб за п. 4, який **відрізняється** тим, що водну фазу та фазу розчинника фізично розділяють на стадії розділення за допомогою центрифугального сепаратора.

6. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що в зоні змішування величина об'ємного співвідношення фаз



UA 45380 C2

UA 45380 C2

(водне середовище) : (органічний розчинник) знаходиться в інтервалі від 1 : 200 до 1 : 50.

7. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що загальний час контакту органічної фази та водної фази становить менш ніж одну годину.

8. Спосіб за п. 7, який **відрізняється** тим, що органічна фаза та водна фаза знаходяться в контакті протягом 15 хвилин або менше.

9. Спосіб за п. 7 або 8, який **відрізняється** тим, що органічна фаза та водна фаза знаходяться в контакті протягом від 0,5 до 3 хвилин.

10. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що фазу органічного розчинника, яка на виході зі стадії розділення процесу містить у розчині залишкову клавуланову кислоту, піддають двох- або кількастадійному процесу для повторного і, необов'язково, подальшого проходження стадій змішування та розділення для екстракції додаткової частини розчиненої речовини.

11. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що частина фази водного середовища, яку відокремлюють від органічного розчинника на стадії розділення, подають до потоку водного середовища, який надходить до зони змішування де одержують водне середовище, яке розведене водним розчином розчиненої речовини.

12. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що відокремлену фазу органічного розчинника піддають другій стадії розділення.

13. Спосіб за п. 12, який **відрізняється** тим, що відокремлений органічний розчинник, який містить залишкову розчинену речовину, швидко приводять у контакт з додатковим водним середовищем у додатковій зоні змішування таким чином, що додаткова частина розчиненої речовини переходить до водного середовища, після чого фазу органічного розчинника та фазу водного середовища розділяють.

14. Спосіб за п. 13, який **відрізняється** тим, що в зазначеній подальшій зоні змішування використовують величину об'ємного співвідношення (водне середовище) : (фаза органічного розчинника), яка становить 1 : $\geq$250.

15. Спосіб за п. 12, який **відрізняється** тим, що відокремлену фазу водного середовища, яку одержують на додатковій стадії розділення після додаткової зони змішування, змішують з фазою водного середовища зі стадії розділення після першої зони змішування, яка має близьку концентрацію.

16. Спосіб за п. 12, який **відрізняється** тим, що на стадії розділення після додаткової зони змішування концентрацію розчиненої речовини у відокремленій водній фазі оптимізують на рівні низької концентрації і одержують водне середовище, яке є розведеним водним розчином розчиненої речовини, і яке піддають циркуляції і утворюють хоча б частину водного середовища, що надходить разом з фазою органічного розчинника до першої зони змішування.

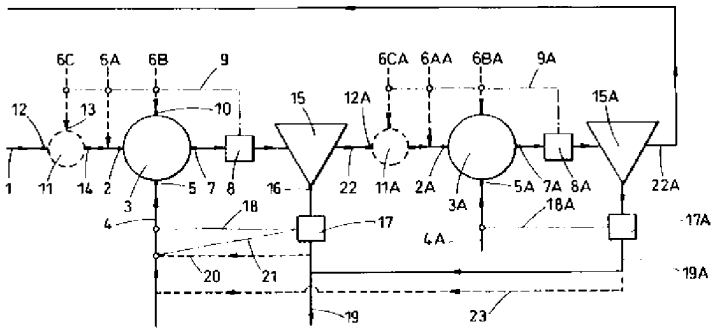
17. Спосіб за п. 12, який **відрізняється** тим, що органічний розчинник, який було відділено теля додаткової зони змішування, піддають циркуляції і екстрагують свіжу порцію розчиненої речовини або її прекурсора із водного джерела розчиненої речовини або прекурсора.

18. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що клавуланову кислоту екстрагують із органічного розчинника в формі солі аміну або перетворюють у водному розчині in situ на сіль аміну, яку потім перетворюють на фармацевтично прийнятну сіль.

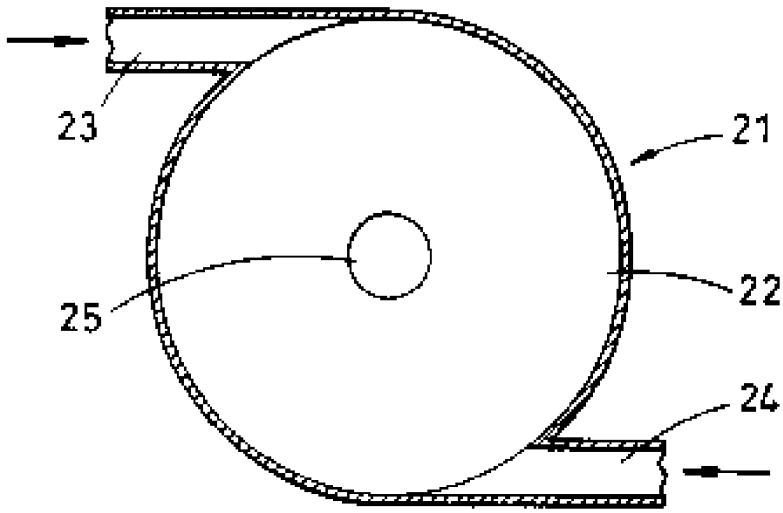
19. Спосіб за п. 18, який **відрізняється** тим, що фармацевтично прийнятна сіль клавуланової кислоти є клавуланатом калію.

UA 45380 C2

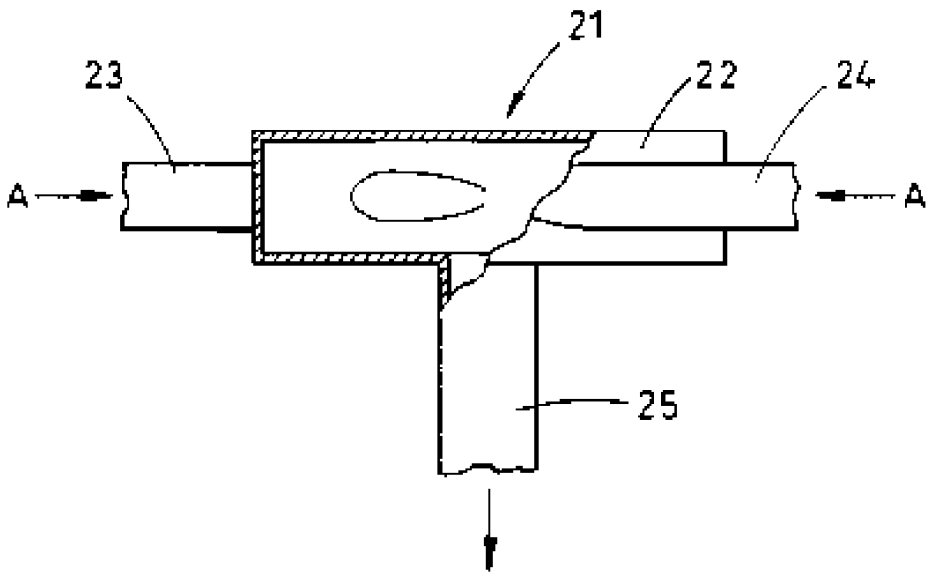
UA 45380 C2




Фіг. 1




Фіг. 2B




Фіг. 2A

UA 45380 C2

UA 45380 C2

Офіційний бюлетень "Промислоава власність". Книга 1 "Винаходи, корисні моделі, топографії інтегральних мікросхем", 2002, N 4, 15.04.2002. Державний департамент інтелектуальної власності Міністерства освіти і науки України.

UA 45380 C2

UA 45380 C2