



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 17.02.72 (P. 153532)

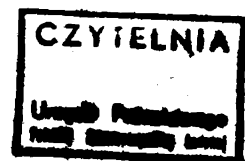
Pierwszeństwo: _____

Zgłoszenie ogłoszono: 30.05.73

Opis patentowy opublikowano: 26.02.1977

MKP C07d 99/16

Int. Cl.² C07D 499/16



Twórcy wynalazku: Jan Lewandowski, Edward Żukowski

Uprawniony z patentu: Tarchomińskie Zakłady Farmaceutyczne „Polfa”,
Warszawa (Polska)

Sposób wytwarzania soli sodowej α -aminobenzylpenicyliny

1 Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania soli sodowej α -aminobenzylpenicyliny.

α -Aminobenzylpenicylina jest antybiotykiem o szerokim spektrum działania, aktywnym wobec większości gram-dodatnich i dużej części gram-ujemnych drobnoustrojów i stanowi cenny środek do zwalczania chorób zakaźnych. Penicylinę tę w postaci wolnego kwasu można stosować w formie kapsułek, tabletek lub wodnej zawiesiny. α -Aminobenzylpenicylina nie może być stosowana iniekcyjnie z powodu niskiej rozpuszczalności w wodzie, natomiast sole tej penicyliny z metalami alkalicznymi, przede wszystkim sól sodowa, są rozpuszczalne w wodzie i mogą być stosowane iniekcyjnie.

Wędlug znanych metod sól sodową α -aminobenzylpenicyliny otrzymuje się drogą pośrednią. W pierwszym etapie α -aminobenzylpenicylinę przeprowadza się w jej sól z aminą, przy czym konieczne jest użycie nadmiaru od około 15% do około 400% aminy w stosunku do ilości stechiometrycznej w zależności od rodzaju aminy. Nadmiar aminy jest konieczny dla przeprowadzenia penicyliny do roztworu. Wstępne przeprowadzenie α -aminobenzylpenicyliny do roztworu w postaci soli amoniowej jest uważane w znanych metodach za etap niezbędny, umożliwiający sączenie w celu pozbycia się mechanicznych zanieczyszczeń. Następnie przez dodanie soli sodowej słabego kwasu przeprowadza się α -aminobenzylpenicylinę z soli

2 amoniowej w sól sodową, nierozpuszczalną w środowisku reakcji.

Te pośrednie metody pozwalają otrzymać sól sodową α -aminobenzylpenicyliny o czystości 85—90% z wydajnością 75—85%.

5 Stwierdzono, że można otrzymać sól sodową α -aminobenzylpenicyliny z bardzo wysoką wydajnością rzędu 98% i o czystości rzędu 96%, jeżeli penicylinę w postaci wolnego kwasu, a dokładniej w postaci soli wewnętrznej, poddaje się bezpośrednio reakcji z solą sodową słabego kwasu, a otrzymany produkt wytrąca się z mieszaniny po reakcyjnej przez dodanie rozpuszczalnika organicznego lub mieszaniny rozpuszczalników organicznych.

15 Stwierdzono także, że dodając do środowiska reakcji niższy alkohol alifatyczny lub mieszaninę niższych alkoholi alifatycznych można opóźnić początek krystalizacji soli sodowej α -aminobenzylpenicyliny lub otrzymać niekrystalizujący roztwór soli sodowej α -aminobenzylpenicyliny, co umożliwia sączenie roztworu. Krystalizację soli sodowej α -aminobenzylpenicyliny wywołuje się przez dodanie odpowiedniego rozpuszczalnika organicznego, np. eteru alifatycznego.

20 Sposób otrzymywania soli sodowej α -aminobenzylpenicyliny według wynalazku polega na zadaniu zawiesiny α -aminobenzylpenicyliny w rozpuszczalniku organicznym, korzystnie chlorku metylenu, bez uprzedniego przeprowadzenia jej w

sól amoniową, stechiometryczną ilością alkoholu sodu, na przykład etanolu sodu, w rozpuszczalniku organicznym, na przykład alkoholu etylowym, a następnie wytrącenie utworzonej soli sodowej penicyliny przez dodanie rozpuszczalnika organicznego, zwłaszcza eteru etylowego, lub przez dodanie mieszaniny rozpuszczalników organicznych, zawierającej eter etylowy. Reakcję prowadzi się w temperaturze od około 5°C do około 35°C w ciągu od 15 minut do 2 godzin. Zastosowanie roztworu etanolu sodu w etanolu o stężeniu 10–15% nie powoduje w temperaturze pokojowej szybkiej krystalizacji utworzonej soli sodowej penicyliny i umożliwia sklarowanie roztworu przed rozpoczęciem krystalizacji.

Przykład I. 5,0 g α -aminobenzylpenicyliny zawieszają się w 25 ml chlorku metylenu i dodaje się w ciągu 15 minut stechiometryczną ilość etanolu sodu w postaci 15% roztworu w etanolu. Mieszaninę reakcyjną miesza się w temperaturze pokojowej do chwili całkowitego rozpuszczenia, a następnie dodaje się 60 ml eteru etylowego. Wydzielony osad miesza się jeszcze w ciągu 1 godziny, sączy się, przemywa chlorkiem metylenu i suszy, otrzymując sól sodową α -aminobenzylpenicyliny z wydajnością 98%.

Przykład II. 5,0 g α -aminobenzylpenicyliny zawieszają się w 25 ml chlorku metylenu i w ciągu 15 minut dodaje się stechiometryczną ilość izopropanolu sodu w postaci 8% roztworu w izopropanolu o konsystencji półstałej. Osad soli sodowej α -aminobenzylpenicyliny wydziela się w miarę

dotawiania alkoholu. Po dodaniu całej ilości izopropanolu mieszaninę reakcyjną miesza się w temperaturze pokojowej w ciągu 1 godziny, a następnie w ciągu 2 godzin w temperaturze 5–10°C. Po upływie tego czasu osad kwasu α -aminobenzylpenicyliny przeszedł ilościowo w osad soli tej penicyliny. Po odsączeniu otrzymuje się sól sodową α -aminobenzylpenicyliny z wydajnością 78%.

Otrzymany przesącz zadaje się dwukrotną objętością eteru etylowego, miesza 0,5 godziny w temperaturze pokojowej, chłodzi się w ciągu 0,5 godziny do temperatury 5°C i sączy, otrzymując jeszcze 17% soli sodowej α -aminobenzylpenicyliny.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania soli sodowej α -aminobenzylpenicyliny z α -aminobenzylpenicyliny i alkoholu sodu, **znamienny tym**, że reakcji z alkoholem sodu poddaje się α -aminobenzylpenicylinę w postaci wolnego kwasu, a wytworzoną sól wytrąca się z mieszaniny poreakcyjnej przez dodanie rozpuszczalnika organicznego lub mieszaniny rozpuszczalników organicznych.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że jako rozpuszczalnik organiczny do wytrącenia soli sodowej α -aminobenzylpenicyliny stosuje się eter etylowy.

3. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że jako rozpuszczalnik soli sodowej α -aminobenzylpenicyliny stosuje się mieszaninę rozpuszczalników organicznych do wytrącenia zawierającą eter etylowy.