



Patent dodatkowy
do patentu _____

Zgłoszono: 30.10.71 (P. 151300)

Pierwszeństwo: _____

Zgłoszenie ogłoszono: 30.05.73

Opis patentowy opublikowano: 31.12.1976

MKP C07d 99/16

Int. Cl.² C07D499/16

CZYTELNIA

Urząd Patentowy
Polskiej Rzeczypospolitej Ludowej

Twórcy wynalazku: Jerzy Cieślak, Jerzy Mikołajczyk, Irena Buśko-
-Oszczapowicz, Jerzy Kazimierczak

Uprawniony z patentu: Instytut Przemysłu Farmaceutycznego, Warsza-
wa (Polska)

Sposób otrzymywania soli dwusodowej i dwupotasowej penicyliny α -karboksybenzylowej

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób otrzymywania soli dwusodowej i dwupotasowej penicyliny α -karboksybenzylowej ewentualnie w postaci iniekcyjnej.

Penicylina α -karboksybenzylowa znajduje coraz szersze zastosowanie w medycynie, w zwalczaniu ciężkich mieszanych zakażeń przewodu pokarmowego i przewodów moczowych chorobotwórczymi bakteriami Gram-ujemnymi, zwłaszcza szczepami *Pseudomonas pyocyanea aeruginosa*.

Wykazuje ona także silne działanie bakteriobójcze i bakteriostatyczne wobec wielu szczepów z gatunku *Proteus* i *Escherichia coli*, opornych na działanie innych antybiotyków.

Znane są sposoby otrzymywania soli dwusodowej i dwupotasowej penicyliny α -karboksybenzylowej. Według opisu patentowego Wielkiej Brytanii nr 1 004 670, sposób polega na ekstrakcji penicyliny w postaci wolnego kwasu, wodnym roztworem kwaśnego węglanu sodowego z roztworów organicznych i następnie liofilizacji lub odparowania pod zmniejszonym ciśnieniem, albo jak to opisano w opisie patentowym Republiki Południowej Afryki nr 69/7061, na wydzieleniu soli dwusodowej penicyliny z roztworów wolnego kwasu w rozpuszczalnikach organicznych, dodatkiem 2 równoważników roztworu soli sodowej kwasu 2-etylokapronowego.

W przypadku rozwiązania opisanego w opisie patentowym brytyjskim nr 1004670 trudno jest

2

praktycznie w sposób powtarzalny, otrzymywać czyste preparaty soli dwusodowej i dwupotasowej penicyliny α -karboksybenzylowej, wolne od zanieczyszczeń o charakterze kwaśnym, przy czym dodatkową trudność stanowi dobór odpowiedniego stężenia roztworu penicyliny do procesu liofilizacji.

W przypadku rozwiązania opisanego w opisie patentowym Republiki Południowej Afryki nr 69/7061 wydzielanie soli dwusodowej lub dwupotasowej penicyliny α -karboksybenzylowej odbywa się przez ekstrakcję penicyliny w postaci wolnego kwasu do rozpuszczalników organicznych, korzystnie do ketonu metyloizobutyloowego lub do butanolu, a następnie przez dodanie acetonowego roztworu soli sodowej lub potasowej kwasu 2-etylokapronowego w ilości 2 moli na 1 mol penicyliny. Ten sposób izolacji soli penicyliny α -karboksybenzylowej jest uciążliwy, gdyż uzyskana sól jest bardzo higroskopijna i przy sączeniu często przechodzi w postać oleistą.

Inną wadą tego procesu jest częste wydzielanie się soli w postaci krzepnącego oleju, absorbującego z roztworu duże ilości rozpuszczalnika, kwasu 2-etylokapronowego i innych kwaśnych zanieczyszczeń. W konsekwencji czystość takiego preparatu nie odpowiada normom przewidzianym przez Farmakopeę Brytyjską i bez dodatkowego oczyszczania nie może być stosowany jako lek. Ponadto kwaśne zanieczyszczenia zawarte w preparacie znacznie zmniejszają stabilność penicyliny

α -karboksybenzylowej, między innymi ułatwiają proces dekarboksylacji, a tym samym przechodzenie jej w penicylinę benzylową.

Wspomniane wyżej niedogodności można ominąć przez zastosowanie sposobu według wynalazku, który polega na dwuetapowym procesie wydzielania soli dwusodowej lub dwupotasowej. W pierwszym etapie do roztworu organicznego, korzystnie w alkoholu lub mieszaninie ketonów, zawierającego penicylinę w postaci wolnego kwasu dodaje się około jednego równoważnika soli sodowej lub potasowej kwasu 2-etylokapronowego w roztworze acetonowym.

Wydziela się wówczas sól jednosodowa lub jednopotasowa penicyliny α -karboksybenzylowej. Uzyskana sól jest pozbawiona wymienionych wad, które posiada sól dwusodowa lub dwupotasowa wydzielana sposobem według opisu patentowego Republiki Południowej Afryki nr 69/7061, a mianowicie nie jest higroskopijna i wytrąca się w postaci krystalicznej jako związek o wysokiej czystości.

Sposobem według wynalazku uzyskaną sól jednosodową lub jednopotasową zawiesza się w wodzie i dodaje wodny roztwór wodorotlenku sodowego lub potasowego do wartości pH 6,8—7,5. Otrzymany roztwór soli dwusodowej lub dwupotasowej, oczyszcza się na węglu aktywnym, sączy w warunkach jałowych i liofilizuje lub odparowuje i suszy metodą rozpyłową otrzymując w ten sposób od razu gotową formę iniekcyjną.

Ilość etapów prowadzonych od momentu ekstrakcji penicyliny α -karboksybenzylowej w postaci wolnego kwasu do momentu uzyskania jałowego preparatu soli dwusodowej lub dwupotasowej w metodzie według opisu patentowego Republiki Południowej Afryki nr 69/7061 i w sposobie według wynalazku jest taka sama, gdyż według opisu patentowego Republiki Południowej Afryki nr 69/7061 po wydzieleniu soli dwusodowej penicyliny α -karboksybenzylowej otrzymanie formy iniekcyjnej wymaga dodatkowo jałowego sączenia, liofilizacji lub suszenia metodą rozpyłową.

Sposobem według wynalazku, nie zwiększając ilości etapów składających się na proces wytwarzania soli dwusodowej lub dwupotasowej penicyliny α -karboksybenzylowej w formie iniekcyjnej, uzyskuje się preparat w sposób prostszy, dogodniejszy do przeprowadzenia, zwłaszcza w skali przemysłowej. Metoda ta gwarantuje powtarzalność procesu, jak również wyższą czystość końcowego związku, co jest szczególnie ważne z uwagi na stosunkowo niewielką stabilność penicyliny α -karboksybenzylowej.

Sposobem według wynalazku stosuje się roztwór wolnej penicyliny α -karboksybenzylowej w rozpuszczalniku organicznym w stężeniu 10—20% wagowych.

Jako rozpuszczalniki organiczne stosuje się alkohol n-butyłowy, alkohol izobutyłowy, II-rzędowy alkohol butylowy, I-, II- lub III-rzędowy alkohol amylowy, aceton, keton metylowo-izobutyłowy lub octan etylu, korzystnie alkohol n-butyłowy, lub mieszaninę ketonów.

Sól sodową lub potasową kwasu 2-etylokapronowego stosuje się w postaci roztworu acetonowego o stężeniu 15—25% wagowych.

Proces otrzymywania soli dwusodowej lub dwupotasowej penicyliny α -karboksybenzylowej prowadzi się tak, by jej stężenie w roztworze wodnym przed liofilizacją wynosiło 10—20% wagowych przy czym dobór końcowego stężenia jest uzależniony od sposobu prowadzenia procesu liofilizacji, typu liofilizatora i rodzaju użytych do liofilizacji naczyń.

Jałowy i apyrogenny roztwór soli dwusodowej lub dwupotasowej penicyliny α -karboksybenzylowej rozdozowuje się do flakonów i poddaje procesowi liofilizacji, a następnie liofilizat po sproszkowaniu rozsypuje się w warunkach jałowych do odpowiednich fiolek. Można również dozować roztwór bezpośrednio do fiolek i wtedy liofilizować otrzymując gotowy preparat do stosowania iniekcyjnego. Ewentualnie roztwór soli dwusodowej lub dwupotasowej odparowuje się i suszy metodą rozpyłową, a następnie rozdozowuje.

Wynalazek ilustrują następujące przykłady:

Przykład I. Etap A. Otrzymywanie soli jednosodowej penicyliny α -karboksybenzylowej.

Do 200 ml roztworu butanolowego penicyliny α -karboksybenzylowej, otrzymanej w procesie kondensacji monochloru monoestru kwasu fenylomalonowego z kwasem 6-amino-penicylanowym, dodano 50 g bezwodnego siarczanu sodowego i po dokładnym wymieszaniu w ciągu 10 minut odsączono siarczan, przemyto 3×10 ml n-butanolu. Do przesączu dodano 200 g bezwodnego siarczanu sodowego i pozostawiono do suszenia w ciągu 2 godzin w temperaturze około 5°C, po czym odsączono siarczan i przemyto go na sączku 3×20 ml butanolu.

Roztwór n-butanolowy, według oznaczenia jodometrycznego, zawierał 20,5 g wolnej penicyliny α -karboksybenzylowej. Zawartość wody, oznaczona metodą Fischera, wynosiła 4,6%.

Roztwór butanolowy przeniesiono do kolby trójszyjnej, zaopatrzonej w mieszadło, wkraplacz i rurkę ze środkiem pochłaniającym wodę i przy energicznym mieszaniu wkraplano w ciągu 40 minut 42,0 ml roztworu acetonowego soli sodowej kwasu 2-etylokapronowego o stężeniu 0,209 g/ml.

Po dodaniu około połowy roztworu kapronianu zaczęło się wydzielanie drobnego, białego osadu. Po zakończeniu wkraplania kontynuowano mieszanie w ciągu 20 minut a następnie dodano w ciągu 10 minut 250 ml suchego acetonu i mieszano w ciągu dalszych 20 minut.

Wydzieloną sól jednosodową penicyliny α -karboksybenzylowej sączone, przemyto na sączku 3×15 ml suchego acetonu, zawieszono w 250 ml suchego acetonu i mieszano w ciągu 30 minut.

Po odsączeniu i wysuszeniu do stałej wagi otrzymano 18,3 g (w przeliczeniu na produkt 100%) białego, sypkiego osadu soli jednosodowej penicyliny α -karboksybenzylowej o czystości wg oznaczeń alkalimetrycznych 93,5%.

Etap B. Otrzymywanie soli dwusodowej penicyliny α -karboksybenzylowej.

Do 9,35 g soli jednosodowej z etapu A dodano 40 ml wody, mieszaninę oziębiono do temperatury około 0°C i 2n wodorotlenkiem sodowym doprowadzono do wartości pH 7,2.

Do otrzymanego roztworu dodano 3,0 g węgla aktywnego, mieszano w ciągu 15 minut, przesączono i przemyto węgiel na sączku 2×5 ml wody.

Roztwór przesączono przez filtr wyjąłwiający i liofilizowano otrzymując 9,8 g soli dwusodowej penicyliny α -karboksybenzylowej o czystości 96,9%, odpowiadającej wymaganiom B.P. III, Addendum 1969.

Przykład II. 10 g soli jednopotasowej penicyliny α -karboksybenzylowej, otrzymanej w reakcji kwasu 6-aminopenicylanowego z chlorkiem β -okso- α -fenyloakrylowym według opisu patentowego RFN nr 1952 021, i wydzielonej następnie w sposób opisany w przykładzie I, Etap A, przeprowadzono w sól dwupotasową w sposób podany w przykładzie I, etap B.

Otrzymano 10,7 g soli dwupotasowej penicyliny α -karboksybenzylowej o czystości 96%, oznaczonej analizą alkalimetryczną.

Przykład III. 100 ml roztworu wodnego soli dwusodowej penicyliny α -karboksybenzylowej o stężeniu 16,7% wagowych, przygotowanego w sposób opisany w przykładzie I, po przesączeniu dozowano w porcjach po 3 ml do fiolek i liofilizowano. Otrzymano preparat iniekcyjny w fiolkach zawierający po 0,5 g soli dwusodowej α -karboksybenzylowej odpowiadający wymaganiom B.P. III, Addendum 1969.

Przykład IV. 230 ml roztworu w ketonie metyloizobutylovym penicyliny α -karboksybenzylowej, otrzymanej w procesie kondensacji 0,1 m monochloru monoestru roztworu kwasu fenylomalonowego z 19,5 (0,09 m) kwasu 6-aminopenicylanowego i następnej hydrolizy grupy estrowej, przemyto 3×20 ml nasyconego wodnego roztworu chlorku sodowego, przesączono przez warstwę bezwodnego siarczanu sodowego w celu otrzymania klarownego roztworu i oznaczono zawartość penicyliny w postaci wolnego kwasu metodą jodometryczną. Zawartość ta wynosiła 22,5 g (0,060 m).

Do roztworu ketonowego dodano 120 ml acetonu, 7 ml wody, ogrzano do temperatury 30° i przy energicznym mieszaniu dodano 51 ml 20% roztworu kwasu 2-etylokapronowego po czym mieszano 30 minut.

Wydzieloną sól jednosodową penicyliny α -karboksybenzylową odsączono, przemyto 3×15 ml z acetonu, a następnie zawieszono w 250 ml acetonu i mieszano w ciągu 30 minut. Po odsączeniu i wysuszeniu do stałej wagi otrzymano 22,5 g soli jednosodowej penicyliny α -karboksybenzylowej o czystości według oznaczeń alkalimetrycznych 94,8%. Zawartość wody wynosiła 3,1% a pH 10% roztworu — 3,3.

Uzyskaną sól jednosodową przeprowadzono sposobem opisanym w przykładzie I w sól dwusodową penicyliny α -karboksybenzylową otrzymując 23,5 g preparatu o czystości 94,3% zawartości wody 5,4%. Czystość w przeliczeniu na preparat 100%—99,8% pH 10% roztworu 6,8 $[\alpha]_D^{20} = 175$ ($c = 1$, H_2O).

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób otrzymywania soli dwusodowej lub dwupotasowej penicyliny α -karboksybenzylowej w postaci preparatu do iniekcji przez ekstrakcję penicyliny w postaci wolnego kwasu do rozpuszczalników organicznych, korzystnie ketonu metyloizobutylovego lub n-butanolu i reakcję z roztworem acetonowym soli sodowej lub potasowej kwasu 2-etylokapronowego, **znamienny tym**, że do roztworu organicznego wolnej penicyliny α -karboksybenzylowej, korzystnie w alkoholu lub w mieszaninie ketonów, dodaje się około jednego równoważnika acetonowego roztworu soli sodowej lub potasowej kwasu 2-etylokapronowego, a następnie wydzieloną sól jednosodową lub jednopotasową zawiesza się w wodzie i dodając roztwór wodny wodorotlenku sodowego lub potasowego do wartości pH 6,8—7,5 przeprowadza w sól dwusodową, lub dwupotasową, którą oczyszcza się na węglu aktywnym, sączy w warunkach jałowych, liofilizuje lub suszy metodą rozpyłową.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że stosuje się roztwór wolnej penicyliny α -karboksybenzylowej w rozpuszczalniku organicznym o stężeniu 10—20% wagowych.

3. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że stosuje się roztwór soli sodowej lub potasowej kwasu 2-etylokapronowego w acetonie o stężeniu 15—25% wagowych.