



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

219143
(11) (B1)

(51) Int. Cl.³
C 07 D 499/18

(22) Přihlášeno 27 11 81
(21) (PV 8785-81)

(40) Zveřejněno 30 07 82

(45) Vydáno 15 07 85

(75)

Autor vynálezu

NOVÁK LUDVÍK RNDr. PhMr. CSc., PRAHA, MATYÁŠKOVÁ MARIE ing.,
OPAVA

(54) Způsob přípravy krystalického D-alfa-[(imidazolidin-2-on-1-yl)-
-karbonylamino]-benzylpenicilínu

1

2

Vynález se týká způsobu přípravy krystalického D-alfa-[(imidazolidin-2-on-1-yl)-
-karbonylamino]-benzylpenicilinu, tzv. azlocilinu, polosyntetického antibiotika účinného proti pseudomonádovým infekcím; princip tohoto způsobu spočívá v použití kombinace rozpouštědel, ve kterých je výchozí látka značně rozpustná, s rozpouštědly, ve kterých je omezeně rozpustná, přičemž se krystalizace usnadní přidáním vody. Způsob podle vynálezu umožňuje ekonomicky zpracovávat analyticky nevyhovující produkt v krystalický monohydrát s význačně vyvinutými krystaly, jenž obsahuje minimální množství rozkladných produktů a je vhodný pro přípravu parenterálně aplikovatelné formy.

Vynález se týká způsobu přípravy krystalického D-alfa-[(imidazolidin-2-on-1-yl)-karbonylamino]-benzylpenicilinu, tzv. azlocilinu, polosyntetického antibiotika ze skupiny ureidopenicilinů, klinicky užívaného léčiva, účinného zejména proti pseudomonádovým infekcím, parenterálně aplikovaného ve formě sodné soli.

Příprava výchozí kyseliny je známa. Zatímco v laboratorním měřítku není problém získávat látku v krystalickém stavu a s přijatelným obsahem produktů rozkladu, nedaří se to obvykle při práci s většími násadami. Volná kyselina se totiž vylučuje ve velmi jemné, nesnadno filtrovatelné formě, s nízkým obsahem účinné látky a následkem toho s narůstajícím množstvím produktů rozkladu. Taková látka není potom pochopitelně vhodná pro přípravu sodné soli, která se podává parenterálně. Účinná čistící operace této formy není známa. Odborníkovi je jasné, že nejjednodušší způsob by mohl spočívat v opakovaném rozpouštění kyseliny v roztoku alkálie, popřípadě se zařazením vhodné čistící meziprocedury, okyselením roztoku sodné soli a další izolací uvolněné kyseliny. Při praktickém použití tohoto principu se většinou antibiotikem nevyčistí, naopak množství produktů rozkladu často vzroste. Jiná možnost, která se nabízí, je krystalizace nevyhovujících produktů. Azlocilin ve formě kyseliny je však velice málo rozpustný v běžných rozpouštědlech, například v methanolu, ethanolu nebo acetonu; na rozpuštění 10 g látky je zapotřebí například 1000 ml vroucího methanolu a následující zředění nejméně 1000 ml vody, aby se krystalická kyselina vyloučila v dobrém výtěžku. Dlouhodobé zahřívání k teplotě varu použitého rozpouštědla i manipulace s velkými objemy jsou opět velice nevýhodné, zejména z hlediska provozní praxe. Bylo by tedy výhodné mít k dispozici takový způsob, který by neměl uvedené nedostatky, který by se především obešel bez zahřívání, což je operace pro většinu betalaktamových antibiotik zcela nevhodná.

Byl nalezen mimořádně jednoduchý způsob přípravy krystalického D-alfa-[(imidazolidin-2-on-1-yl)-karbonylamino]-benzylpenicilinu, tzv. azlocilinu, ve formě volné kyseliny, jenž nemá zmíněné nedostatky a nevýhody a jenž je předmětem tohoto vynálezu; jeho podstata spočívá v tom, že se výchozí surová kyselina nejprve rozpouští v netečném, s vodou mísitelném aprotickém organickém rozpouštědle, ve kterém je neomezeně rozpustná, například v dimethylformamidu, dimethylacetamidu nebo dimethylsulfoxidu, ve hmotnostním poměru 1:1 až 1:3, získaný roztok se ředí netečným organickým, s vodou mísitelným rozpouštědlem, ve kterém je výchozí kyselina omezeně rozpustná, například methanolem nebo ethanolom, ve hmotnostním poměru 1:6 až 1:8, načež se pH upraví na hodnotu 2 až 4, s výhodou 3, k takto upravenému

roztoku se přidá voda v množství 10 až 60 procent obj., s výhodou 30 až 35 % obj., vztaženo na jeho objem, načež se vyloučený krystalický produkt izoluje.

Způsob podle vynálezu představuje kombinaci optimálních podmínek, které jednotlivě samy o sobě by nevedly k žádanému cíli. Výchozí kyselina nevyhovující kvality se nejprve rozpouští v rozpouštědle, ve kterém se mimořádně dobře (téměř neomezeně) rozpouští, ale ze kterého by nikdy nevykrystalovala. Následuje přidavek rozpouštědla, ve kterém je kyselina téměř nerozpustná, v empiricky zjištěném optimálním množství, a úprava pH na hodnotu kolem 3. Již v tomto stadiu by začalo vylučování kyseliny v podobě jehlicovitých krystalů, ovšem spontánní krystalizace by trvala příliš dlouho a její výtěžek by nebyl vyhovující. Proto je účelné krystalizaci iniciovat a urychlit přidavkem optimálního množství vody. To se volí takové, aby se objemy zbytečně nezvětšovaly a tím neztěžovala manipulace. Za uvedených podmínek se získá v dobrém výtěžku monohydrát uvedené kyseliny s obsahem blízkým teoretickému, s obsahem rozkladných produktů nejvýše 1 procento hmot. Takto izolovaná kyselina je mimořádně vhodná pro přípravu sodné soli určené pro injekční aplikaci. Nízký obsah rozkladných produktů poskytuje značnou rezervu pro závěrečný stupeň výroby aplikační formy, který většinou spočívá v rozpouštění kyseliny ve zředěném vodném roztoku hydroxidu sodného a v následující lyofilizaci.

V mezních případech by bylo sice možné pracovat s jinými poměry jmenovaných rozpouštědel i vody, ovšem nebylo by to účelné, jak bylo ověřeno kontrolními pokusy, poněvadž by se tím zvyšovaly náklady, snižovala kapacita zařízení a zvyšovaly nároky na obsluhu, aniž by to bylo vyváženo výtěžky a/nebo kvalitou produktu. Základní význam při způsobu podle vynálezu má ta skutečnost, že se pracuje při teplotě místnosti, takže zpracovávaná substance není vystavena nežádoucímu vlivu vyšších teplot.

Příklad 1

Do padesátilitrového kotlíku se dá 7000 ml bezvodého dimethylformamidu a potom se za míchání přidává po částech 3500 g amorfní azlocilinové kyseliny, slabě žlutě zbarvené, s obsahem 95,6 % hmot. účinné látky a 3,50 % hmot. rozkladných produktů, nepoužitelné pro přípravu injekční formy. Po rozpouštění poslední dávky kyseliny se vzniklý roztok míchá ještě 30 min. Potom se přidá 25 litrů ethanolu a pH, které má v tomto stadiu hodnotu asi 5, se upraví zředěnou kyselinou chlorovodíkovou (1:1) na hodnotu 3. V této fázi začíná produkt zvolna krystalovat. Krystalizace se urychlí přidáním 12,5 litru destilované vody. Nechá

se stát asi 4 hodiny, vyloučený produkt se odsaje, promyje 10 litry acetonu a znovu odsaje. Odsátý produkt se nechá asi 3 hodiny odvětrat na vzduchu, potom se dosuší při 50 až 60 °C ve vakuové sušárně. Získá se 3150 g azlocilinové kyseliny ve formě bezbarvých dobře vyvinutých krystalů monohydrátu; obsah účinné látky je blízký obsahu teoretickému, obsah rozkladných produktů (průměr z více šarží) je nejvýše 1 % hmot. Silným zředěním matečného louhu lze získat ještě okolo 40 g kyseliny podobných vlastností.

Příklad 2

Stejně jako v příkladu 1, ale s použitím

1,75 g azlocilinové kyseliny, 3,5 ml dimethylsulfoxidu, 12,5 ml ethanolu a 6 ml vody, se získají 1,4 g azlocilinové kyseliny stejných vlastností jako v příkladu 1.

Příklad 3

Stejně jako v příkladu 1, ale s použitím 1,75 g azlocilinové kyseliny, 3,5 ml dimethylacetamidu, 12,5 ml ethanolu a 6 ml (případě jen 3 ml) vody, se získá 1,5 g azlocilinové kyseliny stejných vlastností jako v příkladu 1.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

Způsob přípravy krystalického D-alfa-[(imidazolidin-2-on-1-yl)-karbonylamino]-benzylpenicilinu, ve formě volné kyseliny, vyznačující se tím, že se výchozí surová kyselina nejprve rozpouští v netečném, s vodou mísitelném aprotickém organickém rozpouštědle, ve kterém je neomezeně rozpustná, například v dimethylformamidu, dimethylacetamidu nebo dimethylsulfoxidu, ve hmotnostním poměru 1:1 až 1:3, získaný roztok se zředí netečným organickým, s vo-

dou mísitelným rozpouštědlem, ve kterém je výchozí kyselina omezeně rozpustná, například methanolem nebo ethanolom, ve hmotnostním poměru 1:6 až 1:8, načež se pH roztoku upraví na hodnotu 2 až 4, s výhodou 3, k takto upravenému roztoku se přidává voda v množství 10 až 60 % obj., s výhodou 30 až 35 % obj., vztaženo na jeho objem, načež se vyloučený krystalický produkt izoluje.