

ČESKOSLOVENSKÁ  
SOCIALISTICKÁ  
REPUBLIKA  
(19)



FEDERÁLNÍ ÚŘAD  
PRO VYNÁLEZY

# POPIS VYNÁLEZU 268 399

## K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

(21) PV 7629-88.v  
(22) Přihlášeno 21 11 88

(40) Zveřejněno 14 08 89  
(45) Vydáno 31 07 90

(11)

(13) B1

(51) Int. Cl.<sup>4</sup>  
C 07 D 499/18

(75)  
Autor vynálezu

MANDEL MARTIN ing. CSo.,  
NOVÁK LUDVÍK RNDr. PhMr. CSo., PRAHA,  
STUCHLÍK JOSEF ing., HRABYNĚ,  
ČERVENĚ ALBERT ing.,  
PEK RUDOLF ing., OPAVA

(54) Způsob čištění azlocilinu

(57) Řešení se týká způsobu čištění azlocilinu krystalizací z vroucího ethanolu přidáním vody, přičemž se využívá překvapivé, ale časově omezené stability azlocilinu v roztoku ve vroucím ethanolu. Azlocilin je polosyntetické beta-laktamové antibiotikum používané parenterálně ve formě sodné soli s vysokými nároky na čistotu.

Vynález se týká způsobu čištění azlocilinu /6-(D-2-/2-imidazolidinon-1-karboxamido)-2-fenylacetamido)penicilanové kyseliny/, polosyntetického beta-laktamového antibiotika ze skupiny ureidopenicilinů s účinností na grampozitivní i gramnegativní patogeny včetně pseudomonád, aplikovaného parenterálně ve formě roztoku sodné soli.

Příprava azlocilinu ve formě kyseliny je známá /např. amer. patentového spisu č. 3 959 258/. Azlocilin se obvykle vylučuje v obtížně filtrovatelné jemné formě, filtrační koláč je po vysušení ztuhlý a musí se mlít. Takto získaný azlocilin se velmi obtížně rozpouští při přípravě roztoku sloužícího k výrobě lyofilizované sodné soli. Důsledkem dlouhého rozpouštění v alkalickém prostředí je vzrůstající obsah rozkladných produktů v připraveném lyofilizátu. To se zpětně negativně promítá ve zvýšených nározech na obsah a čistotu použitého azlocilinu.

Nabízející se jednoduchý způsob čištění, vyplývající z vysoké rozpustnosti sodné soli azlocilinu ve vodě - rozpouštění v alkalickém prostředí a vysrážení úpravou pH na hodnotu izoelektrického bodu - vede u beta-laktamových antibiotik ke snížení obsahu a nárůstu rozkladných produktů. Navíc se získá opět produkt ve výše popsané obtížně filtrovatelné formě. Protože tento způsob čištění neodstraňuje ani často přítomný nepřipustný zákal v roztoku sodné soli azlocilinu, není vhodný pro získávání azlocilinu v předepsané čistotě.

Jiný způsob čištění /čs. autorské osvědčení č. 219 143/ využívá vysoké rozpustnosti azlocilinu v některých netečných, s vodou mísitelných aprotických rozpouštědlech, např. v dimethylformamidu nebo dimethylacetamidu a následujícího zředění připraveného roztoku, např. ethanolom a destilovanou vodou. Tato metoda sice vede k získání azlocilinu ve formě definovaných krystalů monohydrátu, ale vyvolávají značné obtíže s odstraněním zbytkového množství použitého vysokovroucího rozpouštědla, např. dimethylformamidu nebo dimethylacetamidu, protože v takto přečištěném krystalickém azlocilinu zůstává část zmíněného rozpouštědla i po dlouhém sušení. V parenterálním preparátu je přítomnost těchto rozpouštědel nepřipustná, a proto je tato čistící metoda nevhodná.

Použití 2-propanolu ke krystalizaci azlocilinu je málo vhodné pro příliš vysokou teplotu varu 2-propanolu /při rozpouštění za varu hrozí nárůst rozkladných produktů/ a malou rozpustnost azlocilinu ve 2-propanolu /min. 50 ml na 1 g azlocilinu/. Použití methanolu ke krystalizaci vede opět k problému s přítomností nepřipustného zbytku toxického rozpouštědla v substanti.

Uvedené nedostatky a nevýhody odstraňuje způsob čištění azlocilinu /6-(D-2-/2-imidazolidinon-1-karboxamido)-2-fenylacetamido)penicilanové kyseliny/ krystalizací podle vynálezu. Jeho podstata spočívá v tom, že se nejprve výchozí substance azlocilinu rozpouští v ethanolu při teplotě varu v poměru 16 až 40 ml ethanolu na 1 g výchozí substance po dobu nejvýše 30 minut, načež se po filtraci s aktivním uhlím a/nebo přes křemelinu k filtrátu přidává voda v poměru 0,5 až 80 ml na 1 g azlocilinu, vztaženo na hmotnost výchozí substance.

Zjistilo se totiž, že roztok azlocilinu v ethanolu je po určité době při zahřívání stabilní /polosyntetická beta-laktamová antibiotika jsou obvykle značně citlivá na zvýšenou teplotu, zvláště v roztocích/.

Provedení podle vynálezu je velmi jednoduché, je však třeba dbát především na krátkou dobu rozpouštění azlocilinu za varu v ethanolu, protože dodržení minimální doby vystavení azlocilinu vysoké teplotě ve vroucím ethanolickém roztoku má rozhodující vliv na výtěžek a čistotu v důsledku tvorby rozkladných produktů. Obvykle stačí k rozpouštění výchozí substance azlocilinu doba kolem 10 až 15 minut, většinou i doba kratší. Ovšem mez 30 min nemá význam překračovat, poněvadž po této době při teplotě varu pokračuje rozklad azlocilinu již neúnosnou měrou. Ve výjimečných případech, kdy se čištění substance azlocilinu hladce rozpustí pokud možno v nejmenším objemu vroucího ethanolu a pokud možno v nejkratší době na čirý roztok, je možno filtraci vynechat.

Pro úspěšné provedení není rozhodující, zda se přidá celý objem vody najednou nebo po částech v časovém odstupu.

Způsob podle vynálezu přináší oproti používanému přesrážení z alkalického roztoku úsporu surovin vzhledem ke snadné regenerovatelnosti použitých rozpouštědel, s tím je spojen i ekologický přínos, spočívající ve snížení obtížné a energeticky náročně odstraňovatelné solnosti odpadních vod.

Způsob podle vynálezu dále přináší podstatné snížení pracovní doby /až o 90 %/ rozpouštění azlocilinu při přípravě roztoku pro lyofilizaci, a usnadňuje tak jeho přípravu ve velkém, protože definovatelná krystalická forma monohydrátu azlocilinu se rozpouští mnohem snadněji než amorfni azlocilin jak surový, tak získaný přesrážením.

Způsob podle vynálezu umožňuje odstranění zákalu, který se někdy objevuje po rozpouštění lyofilizované sodné soli azlocilinu, připravené z přesráženého nebo surového azlocilinu, a je ho možné také úspěšně použít i k vyčištění azlocilinu s příměsí nepřípustného množství některých kovů, například železa a/nebo zinku.

Způsob podle vynálezu je blíže vysvětlen v následujících příkladech provedení, které vynález nijak neomezuje.

#### Příklad 1

5 g azlocilinu se během 8 minut rozpustí za míchání ve 150 ml vroucího ethanolu. Roztok se zfiltruje a za míchání se přidá 150 ml vody, směs se ochladí na teplotu místnosti a nechá se 20 hodin stát. Vyloučený krystalický monohydrát azlocilinu se od-saje, promyje vodným ethanolem /1 : 1/ a suší při 50 °C do konstantní hmotnosti. Získá se 4,2 g produktu s obsahem azlocilinu v sušině vyšším než 97 % a s obsahem rozkladných produktů nižším než 1,5 %.

#### Příklad 2

5 g azlocilinu se během 15 minut rozpustí za míchání ve 100 ml vroucího ethanolu. Roztok se zfiltruje s aktivním uhlím přes křemelinu a přidá se za míchání 10 ml destilované vody. Po 40 minutách míchání se přidá 130 ml destilované vody a směs se nechá 5 hodin stát při teplotě místnosti. Vyloučený krystalický monohydrát azlocilinu se od-saje, promyje vodným ethanolem /1 : 1/ a suší při 50 °C do konstantní hmotnosti. Získá se 4,4 g produktu s obsahem azlocilinu v sušině vyšším než 96,5 % a s obsahem rozkladných produktů nižším než 1,8 %, roztok produktu v 0,1 N hydroxidu sodném je bez zákalu.

### PŘEDMĚT VYNÁLEZU

Způsob čištění azlocilinu /6-(D-2-12-imidazolidinon-1-karboxamido/-2-fenylacetamido)penicilanové kyseliny/ krystalizací, vyznačující se tím, že se nejprve výchozí substance azlocilinu rozpouští v ethanolu při teplotě varu v poměru 16 až 40 ml ethanolu na 1 g výchozí substance, po dobu 30 minut, načež se po filtraci s aktivním uhlím a/nebo přes křemelinu k filtrátu přidává voda v poměru 0,5 až 80 ml na 1 g azlocilinu, vztaženo na hmotnost výchozí substance.