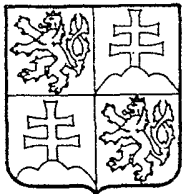


ČESKÁ A SLOVENSKÁ  
FEDERATÍVNA  
REPUBLIKA  
(19)



FEDERÁLNY ÚRAD  
PRE VYNÁLEZY

# POPIS VYNÁLEZU

## K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍU

271 251

(11)

(13) B 1

(51) Int. Cl.<sup>5</sup>  
C 07 D 501/12

(21) PV 6795-85

(22) Prihlášené 24 09 85

(40) Zverejnené 13 08 87

(45) Vydané 25 07 91

(75) Autor vynálezu

BUCKO MIROSLAV ing., HLOHOVEC,  
FRIMM RICHARD doc. ing. CSc.,  
GATTNAR ONDŘEJ ing. CSc., BRATISLAVA,  
MIKLOVIČ JOZEF, ing.,  
RYCHLÍK EDUARD,  
ŠAUŠA IGOR RNDr.ing., HLOHOVEC

(54)

Spôsob čistenia, alebo izolácie sodnej soli cefalotínu

(57)

Čistenie alebo izolácia sodnej soli kyseliny 7-/2-tienylacetamido/-cefalospórínovej z vodných roztokov znečisteného cefalotínu a jeho solí okyselením a extrakciou octanom alkylovým a následným pôsobením na extrakt vodným roztokom octanu sodného v množstve 1 až 1,4 ekvivalentu a chloridu sodného v množstve 4,5 až 7,45 ekvivalentu na ekvivalent cefalotínu, čím zo zmesi vykryštalizuje veľmi čistá sodná soľ cefalotínu, nutná k výrobe injekčnej formy tohoto širokospektrálneho antibiotika.

Vynález sa týka ekonomizácie výroby veľmi čistej sodnej soli cefalotínu/sodnej soli 7-/2-tienylacetamido/-cefalosporánovej kyseliny/, substancie pre výrobu injekčnej formy tohto širokospektrálneho antibiotika.

Problém čistenia cefalotínových solí bol v nedávnej dobe zásadne riešený A0 č. 225 196, podľa ktorého sa sodná soľ cefalotínu s čistotou 90-93 % a absorbancom  $A_{400}$  pod 0,3 v dobrom výťažku izoluje zo znečistenej reakčnej masy obsahujúcej kyselinu 7-/2-tienylacetamido/-cefalosporánovú, jej sodnú soľ extrakciou kyseliny 7-/2-tienylacetamido/-cefalosporánovej do octanu alkylového po okyselení reakčnej masy na pH = 1 až 2 a extrakciou octanového extraktu vodným roztokom octanu sodného, z ktorého sa izolovala sodná soľ cefalotínu chloridom sodným v kryštalickej forme.

Hoci je metóda čistenia alebo izolácie jednoduchá a dosahuje pomerne vysoký výťažok i čistotu produktu, nie sú to hodnoty optimálne. Na závalu je obsah chloridov v produkte do 3 % hmot.

Postupom podľa vynálezu sa podarilo spojiť operáciu extrakcie roztoku octanu sodného a vysoľovanie chloridom sodným v jedinou operáciu, ktorá vedie k vyššej čistote i výťažku sodnej soli cefalotínu.

Podstata spôsobu podľa vynálezu spočíva v okyselení vodných roztokov kyseliny 7-/2-tienylacetamido/-cefalosporánovej získaných okyselením reakčnej masy obsahujúcej sodnú alebo trietylamóniovú soľ cefalotínu, prípadne i s voľným cefalotínom, silnou minerálnou kyselinou na pH = 1 až 2 a extrakciou kyslého roztoku octanom alkylnatým s počtom uhlíkov 2 až 4 v alkyle a prípadným prečistením octanového roztoku aktívnym uhlím vyznačená tým, že sa k organickému extraktu pridá vodný roztok octanu sodného v množstve 1 až 1,4 ekvivalentu a chloridu sodného v množstve 4,5 až 7,45 ekvivalentu na ekvivalent kyseliny 7-/2-tienylacetamido/-cefalosporánovej kyseliny pri celkovej koncentrácii vodného roztoku solí 17 až 26 % hmot. pri teplotách 15 až 25 °C a za 30 minút až 3 hodiny vykryštalizovaná čistá sodná soľ cefalotínu sa izoluje známym postupom.

Výhodou postupu podľa vynálezu je univerzálnosť metódy, ktorá dovoľuje spracovať aj znečistené trietylamóniovej soli cefalotínu na sodnú soľ cefalotínu vysokej čistoty.

Postup podľa vynálezu demonštrujú príklady prevedenia.

#### P r í k l a d č. 1

Ku 120 ml reakčnej zmesi obsahujúcej 13 až 15 g sodnej soli cefalotínu/resp. 15,5 až 17,8 g trietylamóniovej soli cefalotínu/, 7 g trietylamínu, 1,7 g chloridu sodného, 4,9 g kyseliny pivalovej, 0,5 g kyseliny tiofenoctovej, asi 2,5 g neidentifikovaných rozkladných produktov a nečistôt z východných surovín a 80 ml vody sa pridá 200 ml octanu etylového vlhkého. Za premiešavania sa vodný roztok okyselí zriedenou kyselinou chlorovodíkovou na pH 1,5 až 1. Po okyselení sa zmes mieša 30 minút a nechá sa v klude 40 až 60 minút. Spodná vodná vrstva sa ešte raz extrahuje 30 až 100 ml octanu etylového a po oddelení extraktu sa organické vrstvy spoja, premyjú 3 krát po 100 ml vody do neutrálnej reakcie. Etylacetátový roztok sa premieša s 1,8 g karborafínu a prefiltruje sa.

K filtrátu sa pridá roztok 60 ml vody, 6 g octanu sodného kryštalického a 18 g chloridu sodného a zmes sa mieša. Už po 30 minútach zo zmesi vykryštalizuje sodná soľ cefalotínu. Po 2 hodinách sa kryštalický produkt oddelí na centrifúge premyje 50 až 100 ml acetónu. Po vysušení sa získá 12,5 až 14,5 g sodnej soli cefalotínu s obsahom 95 až 98 % stanovenú metódou kvapalinovej chromatografie a s absorbancom pri  $A_{400}$  pod 0,2. Obsah chloridu sodného sa pohybuje od 0,05 do 0,17 %. Výťažok čistenia je 96 % teórie.

## P r í k l a d č. 2 /

Postupuje sa ako v príklade č. 1, avšak k octanovému filtrátu sa pridá roztok 60 ml vody, 13 g chloridu sodného a 6 g kryštalického octanu sodného a ďalej sa opäť postupuje podľa príkladu č. 1. Získá sa 11,5 až 12 g sodnej soli cefalotínu. Absorbancia  $A_{400} = 0,1$  až 0,15 a obsah 97 až 99 %.

## P R E D M E T V Y N Á L E Z U

Spôsob čistenia alebo izolácie sodnej soli cefalotínu z vodného roztoku kyseliny 7-/2-tienylacetamido/-cefalosporánovej získaného z reakčnej masy obsahujúcej sodnú soľ kyseliny 7-/2-tienylacetamido/-cefalosporánovej alebo aj trietylamóniovú soľ kyseliny 7-/2-tienylacetamido/-cefalosporánovej prípadne ich zmesí s voľnou kyselinou 7-/2-tienylacetamido/-cefalosporánovou okyselením silnou minerálnou kyselinou na pH = 1 až 2, extrakciou octanom alkylovým s počtom uhlíkov 2 až 4 v alkyle a prípadným prečistením octanového roztoku aktívnym uhlím vyznačeným tým, že sa k octanovému extraktu pridá vodný roztok octanu sodného v množstve 1 až 1,4 ekv. a chloridu sodného v množstve 4,5 až 7,45 ekv. na ekvivalent kyseliny 7-/2-tienylacetamido/-cefalosporánovej pri celkovej koncentrácii solí vo vodnom roztoku 17 až 26 hmotnostných percent pri teplote 15 až 25 °C a za 30 min až 3 h sa vykryštalizovaná sodná soľ cefalotínu izoluje.