



ORAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVEDČENIU

225196
(11) (B1)

(51) Int. Cl.³
C 07 D 501/12

(22) Prihlásené 27 04 82
(21) (PV 2986-82)

(40) Zverejnené 27 05 83

(45) Vydané 15 04 86

(75)

Autor vynálezu

ŠAUŠA IGOR RNDr., KRAJČ TIBOR ing. HLOHOVEC, POORÓVÁ
DANIELA ing., BERNOLÁKQVO, FRIMM RICHARD doc. ing. CSc.,
BRATISLAVA

(54) Spôsob izolácie sodnej soli cefalotínu

1

Vynález sa týka efektívneho zabezpečenia vysokej čistoty sodnej soli cefalotínu, substancie pre výrobu injekčnej formy tohoto širokospektrálneho antibiotika.

Kyselina 7-aminocefalosporánová je východiskovou surovinou syntetických metód prípravy sodnej soli cefalotínu [3-acetoxymetyl-7-(2-tienylacetamido)-8-oxo-5-tia-1-azabicyklo [4,2,0] okt-2-en-2-karboxilátu sodného]. Vzhľadom na problematickú čistotu východzieho materiálu ako aj na citlivosť aminocefalosporánovej štruktúry voči operáciám nutným k výrobe cefalotínu syntetické postupy vedú k produktu znečistenému splodinami rozkladu a nečistotami zo surovín. Bežné čistiace metódy v konečnom dôsledku nezaistujú vždy jednoznačný výsledok alebo sú neekonomické, preto sa problém čistenia cefalotínových solí stal predmetom patentových postupov.

Problém čistenia cefalotínových alkalických solí fa Eli Lilly and Co, Indianapolis, Indiana USA (DT 2 164 399) rieši prečisťovaním cefalotínových solí z vodných roztokov vysolovaním chloridom sodným, čím sa podiel nečistôt z 18 mg/g zníži na 2 mg/g cefalotínu, alebo vysolovaním inými soľami z vodného roztoku za prídavku nižších alkoholov. Iný postup publikovaný v J. Chem. Soc. 1965, 5015 — 31 volí prečistenie cefa-

2

lotínu vo forme kyseliny z roztoku v etylacetáte vyzrážaním sodnej soli 10% roztokom 2-etylhexanátu sodného v butanole alebo podľa iných prameňov (Neth. Appl. č. 6 506 818) tou istou soľou z rôznych rozpúšťadiel včítane etylacetátu. Účinnosť uvedených metód je obmedzená vzhľadom na izoláciu kryštalu solí cefalotínu priamo zo znečisteného prostredia.

Doteraz známe metódy čistenia solí cefalotínu nie sú natoľko účinné, že by sa ich aplikáciou dal ekonomicky vyčistiť ľubovoľne znečistený produkt alebo že by sa niektorá z metód dala doporučiť ako univerzálna koncovka ľubovoľnej syntetickej prípravy.

Postupom podľa vynálezu sa podarilo odstrániť doterajšie nedostatky čistiacich, respektíve izolačných metód sodnej soli cefalotínu, dosiahnuť vysokú účinnosť a tým ekonomiku i univerzálnosť procesu.

Podstata spôsobu podľa vynálezu spočíva v spracovaní okyselením vodných roztokov cefalotínu vo forme kyseliny získaných rozpustením reakčnej masy obsahujúcej cefalotín vo forme kyseliny alebo sodnú soľ cefalotínu, alebo rozpustením znečistenej sodnej soli cefalotínu silnou minerálnou kyselinou na pH 1 až 2 a extrakciou kyslého roztoku octanom alkylatým s počtom uhlí-

kov 2 až 4 v alkyle a prípadným prečistením octanového roztoku aktívnym uhlím s následným krokom, vyznačeným tým, že sa z organického extraktu selektívne izoluje sodná soľ cefalotínu pôsobením vodného roztoku octanu sodného prítomného v množstve 1 až 1,4 ekvivalentu na cefalotín, vo forme čistého vodného roztoku vhodného na spracovanie niektorým zo známych postupov zrážaním alebo vysolením.

Výhodou postupu podľa vynálezu je možnosť podrobiť vodný roztok sodnej soli cefalotínu priamo izoláciou sterilnej substancie bez prídavného čistenia.

Ďalšou výhodou metódy podľa vynálezu okrem selektívnosti a vysokého výťažku je univerzálnosť použitia ako koncovky syntetických postupov, pričom zjednodušuje a zefektívňuje i tie metódy, v ktorých sa v súvislosti s izoláciou používa octan alkylnatý. Ekonomický efekt zvyrazňuje jednoduchá regenerácia octanu alkylnatého obyčajným predestilovaním vzhľadom k faktu, že sa rozpúšťadlo používa vlhké. V prípadoch, kde sa v octane alkylnatom hromadí významnejšia nečistota, naskytuje sa možnosť využiť ju, pretože zostáva ako zbytok po regenerácii rozpúšťadla. Napríklad kyselina pivalová sa získa zo zvyšku priamo v kryštalickej forme.

Postup podľa vynálezu demonštrujú príklady prevedenia.

Príklad 1

Ku 120 ml reakčnej zmesi, obsahujúcej 13 až 15 g sodnej soli cefalotínu, 7 g trietylaminhydrochloridu, 4,9 g kyseliny pivalovej, 0,5 g kyseliny tiofenoctovej, 1,7 g chloridu sodného a asi 2 g neidentifikovaných rozkladných produktov a nečistôt z východných surovín a 80 g vody sa pridá 200 ml octanu etylnatého (vlhkého). Za premiešavania sa vodný roztok okyslí zriedenou kyselinou chlorovodíkovou na pH 1,5. Po okyselení sa zmes mieša 8 minút, na čo sa sústava nechá v klude. Po rozsadnutí fáz sa vodná vrstva oddelí a horná organická vrstva sa odloží. Vodná vrstva sa ešte raz extrahuje 80 ml octanu etylnatého a po oddelení extraktu sa organické vrstvy spoja, premyjú 3krát po 100 ml vody do neutrálnej. Etylacetátový roztok sa premieša s 4 g aktívneho uhlia a od-

filtruje sa. Filtrát sa extrahuje roztokom 3,6 g octanu sodného v 60 ml destilovanej vody počas 10 až 15 min. Potom po dostatočnom rozsadení vrstiev sa vodný roztok dôsledne oddelí od etylacetátu a je pripravený na izoláciu pevnej sodnej soli cefalotínu.

Do vodného roztoku sa za normálnej teploty pomaly pridáva 15 g chloridu sodného za pomalého miešania tak, aby sa chlorid rozpustil. Ku koncu pridávania začína kryštalizácia sodnej soli cefalotínu, ktorá je ukončená asi po 30 min. Kryštál sa odfiltruje, premyje 100 až 150 ml acetónu a nechá 24 hodín sušiť pri 25 °C za vakuu vodnej pumpy. Získa sa 11,5 až 13,5 g čistej sodnej soli cefalotínu (asi 90% výťažok). Meranie absorpcie 10% roztoku pripravenej soli pri 400 nm a 20 až 25 °C dá hodnotu pod 0,3 a analýza metódou kvapalinovej chromatografie potvrdí obsah 90 až 93 %.

Príklad 2

Pripraví sa 60 ml vodného roztoku podľa príkladu č. 1. Vodný roztok sa zriedi 50 ml izopropanolu, pridá sa 0,03 g citronanu sodného a prefiltruje sa cez mikrobiálny filter. V sterilnom prostredí sa zmes zriedi 450 ml izopropanolu, kryštalizuje 3 hodiny za zníženej teploty. Po izolácii, premytí alkoholom a vysušení sa získa 11 až 13 g sterilnej sodnej soli cefalotínu.

Príklad 3

V 100 ml vody sa rozpustí 15 g znečistenej sodnej soli cefalotínu (absorbancia 2,25, obsah 90 %), pridá sa 250 ml octanu etylnatého, vodný podiel sa okyslí zriedenou kyselinou chlorovodíkovou na pH 1,5. Krátkou extrakciou a rozdelením fáz sa získa roztok cefalotínu. Z roztoku octanu etylnatého sa izoluje extrakciou 60 ml dest. vody obsahujúcej 3,6 g octanu sodného. Po dôkladnom oddelení vodného podielu sa tento spracuje buď podľa príkladu č. 1, alebo sa zriedi 450 ml izopropanolu. Zo vzniklého roztoku sa izoluje sodná soľ cefalotínu kryštalizáciou za plynulého ochladzovania na +5 °C v priebehu 3 hodín a následnou separáciou vysušením za vakuu. Získa sa 12,5 g produktu vyhovujúcej kvality (absorbancia 0,25, obsah 93 %).

PREDMET VYNÁLEZU

Spôsob izolácie sodnej soli cefalotínu z vodných roztokov cefalotínu vo forme kyseliny získaných rozpustením reakčnej masy obsahujúcej sodnú soľ cefalotínu či cefalotín vo forme kyseliny alebo rozpustením znečistenej sodnej soli cefalotínu, okyselených silnou minerálnou kyselinou, s výhodou zriedenou kyselinou chlorovodíkovou na pH 1 až 2, extrakciou octanom alkylným obsahujúcim alkyl s počtom uhlíkov 2

až 4 a ďalším zpracovaním vzniklého organického roztoku prípadne prečisteného aktívnym uhlím, vyznačený tým, že sa z organického extraktu selektívne izoluje sodná soľ cefalotínu pôsobením vodného roztoku octanu sodného prítomného v množstve 1 až 1,4 ekvivalentu na cefalotín, vo forme čistého vodného roztoku, z ktorého sa popripade sodná soľ izoluje zrážaním alebo vysolením.