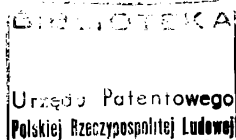


Czyżak 2/60



POLSKIEJ RZECZYPOSPOLITEJ LUDOWEJ

OPIS PATENTOWY

Nr 47977

Kl. 12 o, 25
Kl. internat. C 07 c

Instytut Antybiotyków*)

Warszawa, Polska

Sposób wytwarzania laktobionianów i antybiotyków posiadających charakter zasad

Patent trwa od dnia 17 października 1962 r.

Dotychczas stosowane sposoby wytwarzania laktobionianów antybiotyków posiadających charakter zasad polegają na zmieszaniu roztworów kwasu laktobionowego i antybiotyku np. erytromycyny i odparowaniu rozpuszczalników na drodze destylacji lub liofilizacji. Proces oparty na destylacji jest długotrwały. Ponieważ produkt osusza się bardzo powoli, ulega on w dużej mierze rozkładowi i inaktywacji. Stosowanie procesu liofilizacji związane jest z instalowaniem kosztownych urządzeń oraz użyciem czystych surowców.

Sposób według wynalazku usuwa wyżej wymienione wady, nie wymaga kosztownych urządzeń, jest znacznie szybszy i krótszy, dając produkt o wysokiej czystości, nadający się do iniekcji.

Stwierdzono, że cel ten można osiągnąć, jeżeli zmiesza się roztwór δ -laktenu kwasu laktobiono-

wego z roztworem antybiotyku np. erytromycyny i otrzymaną mieszaninę odwodni na drodze destylacji, korzystnie pod zmniejszonym ciśnieniem lub na drodze suszenia solami nieorganicznymi o właściwościach hygroskopijnych a w końcu wytrąci krystaliczny produkt przez traktowanie związkami o charakterze eteru, zwłaszcza eterem dwuetylowym lub dioksanem. Do rozpuszczenia substratów stosuje się rozpuszczalniki, które prócz zdolności rozpuszczania wykazują zdolność do mieszania się ze sobą. Jako rozpuszczalniki odpowiadające tym warunkom w sposóbie według wynalazku stosuje się wodny roztwór alkoholu etylowego do rozpuszczania δ -laktenu oraz alkohol etylowy lub aceton do rozpuszczania erytromycyny.

Poniższe przykłady wyjaśniają bliżej istotę wynalazku.

Przykład I. 0,7 g δ -laktenu kwasu laktobionowego rozpuszcza się w 10 ml 80% alkoholu etylowego. Roztwór δ -laktenu miesza się z roztworem 1,52 g erytromycyny rozpuszczonej w 5 ml

*) Właściciel patentu oświadczył, że współtwórcami wynalazku są Janina Kolesińska, Franciszek Ulak i Tadeusz Urbański.

alkoholu etylowego. Otrzymany roztwór odparowuje się w próżni w temperaturze 60°C do objętości 7—8 ml. Koncentrat poddaje się suszeniu za pomocą bezwodnego siarczanu sodowego w ciągu kilku godzin, po czym odsącza się siarczan sodu, a osad przemywa się alkoholem i do przesączu dodaje się 10-krotny nadmiar oziębionego eteru, na skutek czego wytrącają się kryształy laktobionianu erytromycyny, które odsącza się i przemywa 3-krotnie eterem. Otrzymany produkt dosusza się w eksykatorze bezwodnikiem kwasu fosforowego. Otrzymuje się produkt w ilości 1,3 g o temperaturze topnienia 145—150°C z wydajnością 60%. Moc według oznaczeń biologicznych wobec *Bacillus subtilis* wynosi 600 mcg/mg erytromycyny.

Przykład II. 0,7 g δ -laktonu kwasu laktobionowego rozpuszcza się w 10 ml 70% alkoholu etylowego, miesza się z roztworem 1,52 g erytromycyny rozpuszczonej w 5 ml acetonu, po czym rozpuszczalniki odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem (20 mm. Hg) w temperaturze 50°C do konsystencji syropu.

Do otrzymanego koncentratu dodaje się 3-krotny nadmiar dioksanu. Wytrącają się kryształy, które odsącza się, przemywa kilkakrotnie eterem i suszy się w suszarce, najpierw w temperaturze 30°C, podnosząc stopniowo temperaturę

do 50°C. Uzyskuje się 1,5 g preparatu o temperaturze topnienia 145—150°C z wydajnością 70%.

Moc preparatu oznaczona biologicznie wobec standardu erytromycyny przy użyciu szczepu wzorcowego *Bacillus subtilis* wynosi 660 mcg/mg.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania laktobionianów antybiotyków o charakterze zasad, przez działanie roztworem δ -laktonu kwasu laktobionowego, na roztwór antybiotyku zwłaszcza erytromycyny i usunięciu z otrzymanej mieszaniny wody, znamienny tym, że mieszaninę poremakcyjną zagęszcza się na drodze destylacji, korzystnie pod zmniejszonym ciśnieniem lub na drodze suszenia solami nieorganicznymi o właściwościach higroskopijnych, a w końcu wytrąca krystaliczny produkt przez traktowanie związkiem o charakterze eteru, zwłaszcza eterem dwuetylowym lub dioksanem.
2. Sposób według zastrz. 1, znamienny tym, że do rozpuszczania substratów stosuje się rozpuszczalniki zdolne do wzajemnego mieszania się.

Instytut Antybiotyków

Zastępca: mgr inż. Antoni Sentek
rzecznik patentowy