



Patent dodatkowy
do patentu nr

Zgłoszono: 15.05.75 (P. 180431)

Pierwszeństwo: _____

Zgłoszenie ogłoszono: 04.12.76

Opis patentowy opublikowano: 31.07.1978

MKP C12d 9/14
CO7d 9/00

Int. Cl.² C12D 9/14
CO7D 313/00

CZYTELNIA

Urzędu Patentowego
Polskiej Rzeczypospolitej Ludowej

Twórcy wynalazku: Sławomir Naperty, Marek Biedrzycki, Halina
Bojarska-Dahlig, Wiesław Drzewiński, Stefan
Ledwoch

Uprawniony z patentu: Tarchomińskie Zakłady Farmaceutyczne „Polfa”,
Warszawa (Polska)

Sposób wyodrębniania czystej erytromycyny A

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wyodrębniania czystej erytromycyny A wolnej od erytromycyn B i C oraz anhydroerytromycyny A. W procesie biosyntezy produkowane są trzy rodzaje erytromycyn A, B i C, które posiadają mało zróżnicowaną budowę chemiczną, ale wykazują znaczne różnice w aktywności biologicznej.

W trakcie procesu wytwarzania powstaje również produkt biologicznie nieaktywny, anhydroerytromycyna A. Erytromycyna B i C charakteryzują się niższą aktywnością wykazując odpowiednio 85% i 20% aktywności biologicznej erytromycyny A i są niepożądanymi składnikami preparatów leczniczych tego antybiotyku.

Znane i ogólnie stosowane metody wyodrębniania i oczyszczania erytromycyny nie dają skutecznego wyizolowania odmian B i C jak również anhydroerytromycyny A z produktu przeznaczonego do wytwarzania form farmaceutycznych.

Istnieje możliwość rozdzielenia erytromycyny A od erytromycyn B i C na drodze krystalizacji produktu z nitrometanu (amerykański opis patentowy nr 2 823 203) lub chloroformu (niemiecki opis patentowy, NRD nr 82 351). Sposoby te nie znajdują zastosowania w powiększonej skali, zwłaszcza technicznej ze względu na niską wydajność procesu jak również właściwości fizykochemiczne oraz toksyczność rozpuszczalników.

Obecnie stwierdzono, że istnieje możliwość wyodrębnienia z surowego produktu czystej erytro-

2

mycyny A, wolnej od erytromycyn B i C oraz zanieczyszczeń stanowiących produkty rozkładu tych antybiotyków.

Sposobem według wynalazku mieszaninę erytromycyn A, B i C oraz anhydroerytromycyny A poddaje się reakcji w rozpuszczalniku organicznym, korzystnie w bezwodnym acetonie z kwasami tłuszczowymi o liczbie atomów węgla C₂ do C₂₂, korzystnie z kwasem stearynowym, a otrzymaną sól erytromycyny krystalizuje się z rozpuszczalnika organicznego, korzystnie z bezwodnego acetonu w temperaturze —10° i rozkłada do wolnej erytromycyny za pomocą soli metali wielowartościowych w rozpuszczalniku organicznym lub w środowisku wodnoorganicznym, albo za pomocą wodorotlenków metali wielowartościowych w zawiesinie wodnej.

Produkt wytworzony sposobem według wynalazku, charakteryzuje się bardzo dużą czystością, a badanie metodą chromatografii cienkowarstwowej wykazuje obecność tylko erytromycyny A.

Przykład I. 138 g suchej, surowej zasady erytromycyny o aktywności biologicznej 665 j/mg zawierającej 5% erytromycyny C, 7% erytromycyny B oraz 10% anhydroerytromycyny A rozpuszcza się w 690 ml acetonu i klaruje przez płytkę azbestową. Do klarownego przesącza dodaje się 69 g kwasu stearynowego, 3 g węgla aktywnego, ogrzewa do temperatury wrzenia i sący przez płytkę azbestową. Klarowny roztwór stearynianu erytromycyny chłodzi się do temperatury —10° i miesza

w tej temperaturze 3 godziny. Otrzymuje się 124 g stearynianu erytromycyny o aktywności 645 j/mg pozbawionego erytromycyny C i anhydroerytromycyny A oraz zawierającego śladową ilość erytromycyny B.

Otrzymany stearynian erytromycyny zawiesza się w 2 l wody dejonizowanej, ogrzewa do temperatury 55—60° i alkalizuje wodną zawiesiną wodorotlenku wapniowego do stałej wartości pH 10. Zawiesinę miesza się przez 20 minut, chłodzi do temperatury pokojowej i koryguje kwasem octowym wartość pH do 7,0.

Po godzinie mieszania sączy się osad stearynianu wapniowego. Z przesączu wyodrębnia się zasadę erytromycyny przez sól tiocyjanową lub przez zalkalizowanie w temperaturze 50° 20%-owym węglanem sodowym do wartości pH 9,8—10,0.

Otrzymuje się 78 g chromatograficznie czystej erytromycyny A o temperaturze topnienia 130—132°, aktywności 980 j/mg w przeliczeniu na substancję bezwodną. Wydajność izolacji czystej erytromycyny A liczona na jednostki aktywności biologicznej wynosi 83%.

Przykład II. 122 g suszonej erytromycyny o aktywności biologicznej 577 j/mg, zawierającej 5% erytromycyny C, 7% erytromycyny B oraz 10% anhydroerytromycyny A rozpuszcza się w 610 ml acetonu i klaruje przez płytkę azbestową. Do klarownego przesączu dodaje się 50 g kwasu stearynowego, 2 g węgla aktywnego, ogrzewa do temperatury wrzenia i sączy przez płytkę azbestową. Klarowny roztwór stearynianu erytromycyny chłodzi się do temperatury —10° i miesza w tej temperaturze 3 godziny.

Otrzymuje się 99 g krystalicznego stearynianu erytromycyny o aktywności biologicznej 625 j/mg pozbawionego erytromycyny C i anhydroerytromycyny A oraz zawierającego śladową ilość erytromycyny B.

Osad stearynianu rozpuszcza się w 1180 ml metanolu, dodaje 39 g sześciowodnego chlorku wapniowego rozpuszczonego w 100 ml metanolu i miesza przez godzinę. Po odsączeniu stearynianu wapniowego do przesączu dodaje się 15 g tiocyjanianu potasowego oraz 3 l wody. Po rozłożeniu tiocyjanianu erytromycyny otrzymuje się 57 g chromatograficznie czystej erytromycyny A o temperaturze topnienia 130—135°, aktywności biologicznej 965 j/mg.

Wydajność izolacji czystej erytromycyny A li-

czona na jednostki aktywności biologicznej wynosi 81%.

Przykład III. 350 g surowej erytromycyny o aktywności biologicznej 515 j/mg, zawierającej 10% erytromycyny C, 4% erytromycyny B oraz 14% anhydroerytromycyny A rozpuszcza się w 1750 ml metanolu i klaruje przez płytkę azbestową. Do klarownego przesączu dodaje się 143,5 g kwasu laurynowego oraz 4 g węgla aktywnego, ogrzewa się do temperatury wrzenia i sączy przez płytkę azbestową. Do klarownego przesączu dodaje się 1750 ml wody dejonizowanej i chłodzi do 15°. Otrzymany laurynian erytromycyny zawiesza się w 3 l wody, ogrzewa do temperatury 55—60°, dodaje 6 g octanu wapniowego i alkalizuje wodną zawiesiną wodorotlenku wapniowego do stałej wartości pH 10,0. Zawiesinę miesza się przez 20 minut, chłodzi do temperatury pokojowej i koryguje kwasem octowym wartość pH do 7,0.

Po godzinie mieszania sączy się osad stearynianu wapniowego, a klarowny przesącz alkalizuje się 20%-owym wodnym roztworem węglanu sodowego do wartości pH 9,8—10,0 i ogrzewa do temperatury 45—50°. Wytrącony osad wolnej erytromycyny A sączy się, przemywa wodą i suszy pod zmniejszonym ciśnieniem w temperaturze 50—55°.

Otrzymuje się 117 g chromatograficznie czystej erytromycyny A o temperaturze topnienia 135—138°, aktywności biologicznej 950 j/mg.

Wydajność izolacji czystej erytromycyny A liczona na jednostki aktywności biologicznej wynosi 63%.

Zastrzeżenie patentowe

Sposób wyodrębniania czystej erytromycyny A wolnej od erytromycyn B i C oraz anhydroerytromycyny A, **znamienny tym**, że erytromycynę A zanieczyszczoną erytromycynami B i C oraz anhydroerytromycyną A poddaje się reakcji w rozpuszczalniku organicznym korzystnie w acetonie z kwasami tłuszczowymi o liczbie atomów węgla od C₂ do C₂₄, korzystnie z kwasem stearynowym, a otrzymaną sól erytromycyny krystalizuje się z rozpuszczalnika organicznego korzystnie z acetonu w temperaturze —10° i rozkłada do wolnej erytromycyny A za pomocą soli metali wielowartościowych w rozpuszczalniku organicznym lub w środowisku wodno-organicznym albo za pomocą wodorotlenków metali wielowartościowych w zawieszynie wodnej.