



POLSKIEJ RZECZYPOSPOLITEJ LUDOWEJ

OPIS PATENTOWY

Nr 41620

Kl. 12 q, 24

Instytut Antybiotyków*)

Warszawa, Polska

Sposób otrzymywania siarczanu dwuhydrostreptomycyny

Patent trwa od dnia 19 marca 1958 r.

Wynalazek dotyczy sposobu otrzymywania siarczanu dwuhydrostreptomycyny z siarczanu streptomycyny. Stwierdzono, że w odróżnieniu od znanych sposobów katalitycznego uwodorniania, elektrolitycznej redukcji, redukcji za pomocą amalgamatu glinu lub używanych wodorów — uwodornienie siarczanu streptomycyny na siarczan dwuhydrostreptomycyny za pomocą wodoru borowo-potasowego (KBH_4) przebiega szybko w ciągu kilkunastu minut pod normalnym ciśnieniem, w pokojowej temperaturze, dając produkt o dużej czystości, nadający się do przygotowywania odpowiednich leków.

Siarczan streptomycyny poddawany uwodornieniu za pomocą KBH_4 rozpuszcza się uprzednio w zbuforowanym wodnym roztworze chloru potasowego, kwasu borowego i wodorotlenku sodowego albo w wodnym lub metanolemowym roztworze wodorotlenku sodowego.

Podobne wyniki otrzymuje się, gdy uwodarnia

się eluaty streptomycyny zdesorbowanej z kationitów, na których streptomycyna w procesie izolowania i oczyszczania była uprzednio zaadsorbowana.

Stwierdzono ponadto, że uwodornienie za pomocą KBH_4 siarczanu streptomycyny na siarczan dwuhydrostreptomycyny w warunkach wyżej opisanych, posiada tę wyższość, że nie wywiera ono destruktywnego działania na cząsteczki streptomycyny i w związku z tym nie zanieczyszcza wytwarzanego siarczanu dwuhydrostreptomycyny, co przeważnie cechuje inne sposoby uwodorniania.

Proces uwodorniania za pomocą KBH_4 przebiega prawie z teoretyczną wydajnością. Otrzymany uwodorniony produkt — siarczan dwuhydrostreptomycyny nie redukuje odczynnika Tollensa. Z roztworu poreakcyjnego izoluje się siarczan dwuhydrostreptomycyny znanymi sposobami, np. przez zakwaszenie i wytrącanie za pomocą rozpuszczalników organicznych, jak metanol, odsączenie i wysuszenie pod próżnią.

*) Właściciel patentu oświadczył, że twórcą wynalazku jest doc. mgr Zdzisław Synowiedzki.

Przykład I: 2,5 g siarczanu streptomycyny rozpuszcza się w 10 ml wodnego roztworu przygotowanego z 0,0372 g H_3BO_3 , 0,0372 g KCl i 0,4 ml 1/5 n NaOH. Do otrzymanego roztworu dodaje się w ciągu kilku minut energicznie mieszając 125 mg KBH_4 . W czasie reakcji uwodorniania trwającej około 30 minut, wydzielają się z mieszaniny reakcyjnej pęcherzyki wodoru. Po tym czasie roztwór zakwasza się rozcieńczonym H_2SO_4 w celu rozłożenia nadmiaru KBH_4 i wytrąca z niego siarczan dwuhydropstreptomycyny za pomocą 4–6-krotnej objętości metanolu. Siarczan dwuhydropstreptomycyny po odsączeniu i dwukrotnym przemyciu małą ilością metanolu suszy się pod próżnią w temperaturze 60°C. Otrzymuje się 22 g siarczanu dwuhydropstreptomycyny o mocy 740 j/mg.

Przykład II. 2,5 g siarczanu streptomycyny rozpuszcza się w 25 ml 0,05 n metanolowego roztworu wodorotlenku sodowego. Równocześnie przygotowuje się roztwór 175 mg KBH_4 w 5 ml 0,05 n metanolowego roztworu wodorotlenku sodowego. Roztwór KBH_4 dodaje się powoli, mieszając, do przygotowanego roztworu siarczanu streptomycyny. Po kilkunastu minutach uwodorniania i wydzielania nadmiaru wodoru z mieszaniny reakcyjnej, zakwasza się ją rozcieńczonym H_2SO_4 , a następnie wlewa do 4–6-krotnej objętości CH_3OH . Wytrącony siarczan dwuhydropstreptomycyny przemywa się dwukrotnie CH_3OH i suszy pod próżnią w temperaturze 60°C. Otrzymuje się 2,3 g produktu.

Przykład III. 2,5 g siarczanu streptomycyny rozpuszcza się w 15 ml zalkalizowanej wody lub 0,02 n roztworu wodorotlenku sodowego. Do sporządzonego roztworu dodaje się 150 mg KBH_4 lub jego wodny roztwór, mieszając energicznie w ciągu 20 minut. Następnie mieszaninę zakwasza się i wkrapla ją do 6-krotnej ilości metanolu. Wytrącony siarczan dwuhydropstreptomycyny odsącza się, przemywa metanolem i suszy pod próżnią w temperaturze 60°C. Wydajność 2,1 g.

Przykład IV. 60 ml zdesorbowanego z kationitów eluatu siarczanu streptomycyny o zawartości 80.000 jednostek w ml alkalinizuje się i zadaje 220 mg KBH_4 rozpuszczonego w wodzie, energicznie mieszając w ciągu 30 minut. Uwodornienie przebiega w temperaturze pokojowej. Mieszaninę zakwasza się rozcieńczonym H_2SO_4 i wkrapla ją do 330 ml CH_3OH . Wytrącony siarczan dwuhydropstreptomycyny odsącza się, przemywa metanolem i suszy pod próżnią. Otrzymuje się łączną moc siarczanu dwuhydropstreptomycyny — 420000 jednostek.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób otrzymywania siarczanu dwuhydropstreptomycyny przez uwodornianie siarczanu streptomycyny, znamienny tym, że jako środek uwodorniający stosuje się wodorek borowo-potasowy (KBH_4).
2. Sposób według zastrz. 1, znamienny tym, że siarczan streptomycyny poddawany uwodornieniu na siarczan dwuhydropstreptomycyny rozpuszcza się uprzednio w zbuforowanym wodnym roztworze chlorku potasowego, kwasu borowego i wodorotlenku sodowego.
3. Sposób według zastrz. 1, znamienny tym, że siarczan streptomycyny poddawany uwodornieniu na siarczan dwuhydropstreptomycyny rozpuszcza się uprzednio w wodnym lub metanolowym roztworze wodorotlenku sodowego.
4. Sposób według zastrz. 1, znamienny tym, że uwodornieniu poddaje się eluaty siarczanu streptomycyny zdesorbowane z kationitów.
5. Sposób według zastrz. 1–4, znamienny tym, że z mieszaniny poreakcyjnej wytrąca się czysty siarczan dwuhydropstreptomycyny za pomocą organicznych rozpuszczalników, np. metanolu.

Instytut Antybiotyków