

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

83 707

Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 05.05.1972 (P.155177)

Pierwszeństwo: _____

Zgłoszenie ogłoszono: 30.09.1973

Opis patentowy opublikowano: 30.06.1976

MKP C07d 21/00

Int. Cl.²
C07D 407/14

CZYTELNIĄ

Urzędu Patentowego
Polskiej Rzeczypospolitej Ludowej

Twórcy wynalazku: Iwona Korona, Zofia Kalewska, Danuta Balcero-
wicz, Janusz Bielecki

Uprawniony z patentu: Tarchomińskie Zakłady Farmaceutyczne „Pol-
fa”, Warszawa (Polska)

Sposób wytwarzania niskotopliwej zasady erytromycyny

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarza-
nia niskotopliwej odmiany zasady erytromycyny
o temperaturze topnienia około 135°C.

Zasada erytromycyny jest antybiotykiem poli-
morficznym — występuje jako substancja o wy-
sokiej temperaturze topnienia, w zakresie 190—
200°C oraz jako substancja o niskiej temperatu-
rze topnienia, około 135°C. Ze względu na różne
własności fizyczne, takie jak rozpuszczalność, za-
wartość wody krystalizacyjnej, aktywność biologi-
czna, każda z tych form wykazuje inną przydat-
ność w przemyśle farmaceutycznym do sporządza-
nia gotowych preparatów leczniczych oraz do prze-
prowadzania zasady w jej sole i estry.

Znanymi sposobami zasadę erytromycyny wy-
tworza się w procesie fermentacyjnym szczepu
Streptomyces erythreus i następnie przez izola-
cję brzezki pofermentacyjnej metodą filtracji,
akstrakcji rozpuszczalnikami organicznymi oraz
strącania soli erytromycyny i przeprowadzania ich
w wolną zasadę i kwas.

Jednym ze sposobów izolacji jest strącanie kom-
pleksu rodankowego erytromycyny lub rodanku
erytromycyny z ekstraktu octanowego lub buforo-
wego. Dalszy rozkład rodanku erytromycyny na
zasadę według patentu Stanów Zjednoczonych
Ameryki nr 2 864 817 polega na tworzeniu stałych
solwatów zasady erytromycyny z rozpuszczalni-
kami organicznymi w roztworze wodno-organicz-

2

nym i następnie na rozkładzie tych solwatów za-
sady w wodzie w temperaturze 0—100°C.

Postępując według znanych sposobów, nie udaje
się otrzymać wprost w procesie izolacji, poprzez
sterowanie tym procesem, żądanej formy erytro-
mycyny, zależnie od potrzeb. Jeżeli uzyskana w
procesie izolacji forma zasady erytromycyny nie
odpowiada pod względem temperatury topnienia
stawianym wymaganiom, wówczas należy zastoso-
wać dodatkową operację rozpuszczenia jednej for-
my erytromycyny i wytrącenia kryształów dru-
giej formy zasady erytromycyny w środowisku
wodnym, wodno-organicznym, organicznym, np.
tłuszczowym. Operacje te zawsze wiążą się ze
stratami antybiotyku, szczególnie dużymi, bo do
15—20%, w wypadku przejścia z formy wysoko-
topliwej na formę niskotopliwą.

Stwierdzono, że istnieje możliwość wytworzenia
zasady erytromycyny o temperaturze topnienia
około 135°C wprost w procesie izolacji erytromy-
cyny poprzez kompleks rodankowy i rodanek. Spo-
sób ten dotyczy kierowanego rozkładu soli rodan-
kowej erytromycyny na zasadę erytromycyny i ro-
danek sodu, potasu lub amonu.

Sposobem według wynalazku kompleks rodanko-
wy-erytromycyny lub rodanek erytromycyny roz-
kłada się w środowisku alkalicznym dwustopniowo,
przy czym przynajmniej jeden z tych stopni,
zwykle drugi, przebiega w środowisku wodnym,
a preparat uzyskany z reakcji w pierwszym stop-

niu zawiera co najmniej 10% całej ilości jonów rodankowych, znajdujących się w wyjściowym rodanku erytromycyny. Jako środek alkalinizujący stosuje się wodny roztwór wodorotlenku sodu lub wody amoniakalnej.

Pierwszy stopień reakcji rozkładu rodanku można prowadzić w środowisku wodnym lub wodno-organicznym, nie przekraczając wartości $\text{pH} = 10,5$. Zwykle obraz mikroskopowy preparatu uzyskanego po pierwszym etapie reakcji rozkładu wykazuje 5 duże podobieństwo do obrazu mikroskopowego wyjściowego rodanku erytromycyny. Dopiero w drugim stopniu widoczna jest zmiana struktury krystalicznej osadu i tworzenie „płytek”.

Przykład I. 120 g rodanku erytromycyny o mocy około 750 j/mg zawiesza się w około 1,5 l 20% /v/v/ wodnego roztworu etanolu, w temperaturze otoczenia. Następnie nie przekraczając wartości $\text{pH} = 10,5$, alkalinizuje się 24 ml 5% wodnego roztworu wodorotlenku sodu. Zawiesinę podgrzewa się do około 45–50°C, a potem chłodzi poniżej 25°C i sączy. Otrzymany osad zawiesza się w około 2200 ml wody i przeprowadza ciągle alkalinizowanie w temperaturze około 50–60°C dopóty, dopóki zawiesina wykazywać będzie spadek pH. Koniec reakcji nastąpi wówczas, gdy wartość pH ustali się, a próbka otrzymanego osadu nie będzie zawierała jonów CNS (reakcja z żelazem i kwasem solnym). Całkowita ilość ługu użytego do reakcji rozkładu tego rodanku wynosi około 90–100 ml. Zawiesinę sączy się, osad przemywa dokładnie ciepłą wodą i suszy. Otrzymuje się około 90–98 g zasady topiącej się w temperaturze około 135°C i spełniającej wymagania farmakopealne.

Przykład II. 100 g suchego kompleksu rodankowego erytromycyny o mocy około 500–600

j/mg rozpuszcza się w 250 ml metanolu, dodaje 5 g węgla aktywnego, roztwór sączy się, przemywa węgiel 50 ml metanolu, przemywki dołącza do przesączu właściwego i całość wlewa do 1200 ml wody. Wytrącone kryształy odsącza się, przemywa zimną wodą i zawiesza w 1 l 20% etanolu. Do zawiesiny dodaje się podczas mieszania 8–8,5 ml 10% wodnego roztworu wodorotlenku sodowego, nie przekraczając wartości $\text{pH} = 10,5$ ogrzewa do temperatury 45–48°C, potem chłodzi do około 18–25°C i sączy. Osad przemywa się niewielką ilością wody, zawiesza w 1800 ml wody i podczas mieszania w temperaturze 50–60°C alkalinizuje się do chwili, aż próbka osadu nie wykaże obecności jonów rodankowych w reakcji z chlorkiem żelaza. Po zakończeniu reakcji kryształy zasady odsącza się, przemywa ciepłą wodą i suszy w temperaturze około 40–50°C pod próżnią. Otrzymuje się w ten sposób około 50–60 g czystej farmakopealnej zasady erytromycyny o temperaturze topnienia około 135°C.

Zastrzeżenie patentowe

Sposób wytwarzania niskotopliwej zasady erytromycyny, **znamienny tym**, że kompleks rodankowy erytromycyny lub rodanek erytromycyny poddaje się dwustopniowemu rozkładowi w środowisku alkalicznym, w temperaturze 0–100°C, z wydzielaniem po pierwszym stopniu półproduktu zawierającego jony tiocyjanianowe w ilości przynajmniej 10%, korzystnie 75%, w stosunku do całkowitej ilości tych jonów w wyjściowej soli erytromycyny, przy czym rozkład alkaliczny przynajmniej w jednym stopniu, a koniecznie w drugim, przeprowadza się w środowisku wodnym.