



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 24.12.75 (P. 186 021)

Pierwszeństwo: _____

Zgłoszenie ogłoszono: 18.07.77

Opis patentowy opublikowano: 30.11.1978

CZYTELNICZNA

Urzędu Patentowego
Polskiej Rzeczypospolitej Ludowej

Int. Cl.² C12D 9/14
C07D 313/00

Twórcy wynalazku: Halina Dahlig, Sławomir Naperty, Wojciech Sławiński, Marek Biedrzycki, Bogusław Grochalski, Zdzisław Szyпка, Wiesław Drzewiński, Stefan Ledwoch

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

Sposób otrzymywania L-asparaginianu cyklicznego 11,12-węglanu erytromycyny A w postaci suchej, sproszkowanej substancji

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób otrzymywania L-asparaginianu cyklicznego 11,12-węglanu erytromycyny A w postaci suchej, sproszkowanej substancji o wysokiej czystości i własnościach fizycznych odpowiednich do przygotowania form farmaceutycznych.

L-asparaginian cyklicznego 11,12-węglanu erytromycyny A jako nowy antybiotyk półsyntetyczny z grupy pochodnych erytromycyny o szczególnie cennych własnościach chemioterapeutycznych otrzymuje się sposobem podanym w opisie patentowym, nr 87238 lub belgijskim nr 817992.

Znanym sposobem L-asparaginian cyklicznego 11,12-węglanu erytromycyny A otrzymuje się działaniem kwasu L-asparaginowego na cykliczny 11,12-węglan erytromycyny A w środowisku wodnym lub mieszaniny wody i rozpuszczalnika organicznego. Wytworzony produkt wyodrębnia się z mieszaniny reakcyjnej przez oddestylowanie rozpuszczalnika organicznego, a następnie liofilizację pozostałości. Innym sposobem wodę z mieszaniny usuwa się na drodze destylacji mieszaniny azeotropowej dwu- lub trzyskładnikowej, a następnie oddestylowanie rozpuszczalników organicznych do otrzymania suchej pozostałości.

Proces liofilizacji wymaga stosowania skomplikowanych urządzeń technicznych, a proces destylacji, szczególnie w powiększonej skali wymaga długotrwałego ogrzewania, które prowadzi do rozkładu substancji i zanieczyszczenia jej produktami rozpadu. W warunkach technicznych usuwanie wody na drodze destylacji azeotropowej wymaga stoso-

2

wania bardzo dużych objętości odpowiednich rozpuszczalników organicznych, a następnie ich regeneracji. Produkt wytworzony tym sposobem ma postać zlepią lub zbryloną i wymaga suszenia i rozdrabniania.

Stwierdzono, że można otrzymać L-asparaginian cyklicznego 11,12-węglanu erytromycyny A o wysokim stopniu czystości i szczególnie korzystnych cechach fizycznych stosując sposób opracowany według wynalazku.

Otrzymanie L-asparaginianu cyklicznego 11,12-węglanu erytromycyny A w postaci suchej, sproszkowanej substancji według wynalazku polega na tym, że roztwór L-asparaginianu cyklicznego 11,12-węglanu erytromycyny A w mieszaninie zawierającej wodę i rozpuszczalnik organiczny mieszający się z wodą, zawierający od 10% wagowych do 35% wagowych L-asparaginianu cyklicznego 11,12-węglanu erytromycyny A, od 20% do 80% objętościowych wody i od 5% do 70% objętościowych rozpuszczalnika organicznego przygotowany z L-asparaginianu amonu lub kwasu L-asparaginowego i cyklicznego 11,12-węglanu erytromycyny A w obecności dwutlenku węgla w temperaturze w zakresie od 0°C do temperatury wrzenia roztworu poddaje się suszeniu rozpyłowemu w strumieniu gorącego gazu obojętnego.

Jako rozpuszczalniki organiczne mieszające się z wodą sposobem według wynalazku stosuje się alkohole alifatyczne, korzystnie etanol, n-propanol, izopropanol lub ketony alifatyczne korzystnie aceton. Temperatura gazu wlotowego powinna zawiera-

rać się w granicach od 100°C do 200°C, korzystnie od 150°C do 170°C, a temperatura gazu wylotowego powinna wynosić od 50°C do 140°C, korzystnie od 80°C do 115°C.

Dla otrzymania preparatu jałowego proces suszenia powinien odbywać się w warunkach jałowych, korzystnie w atmosferze gazu obojętnego.

Sposób według wynalazku jest szczególnie przystosowany do otrzymywania produktu w skali technicznej zarówno w sposób periodyczny jak i ciągły.

L-asparaginin cyklicznego 11,12-węglanu erytromycyny A otrzymany tym sposobem charakteryzuje się wysoką czystością oznaczoną metodą chromatografii cienkowarstwowej, a moc preparatu wynosi w granicach 1970—1985 j/mg w przeliczeniu na substancję bezwodną.

Otrzymany produkt ma postać suchego i sypkiego proszku, który bez dodatkowych operacji rozdrabniania można poddać procesowi wytwarzania form farmaceutycznych.

Przykład I. Do 0,80 kg cyklicznego 11,12-węglanu erytromycyny A rozpuszczonego w 2 l izopropanolu dodaje się roztwór 0,158 kg L-asparagininu amonu w 2 l wody, miesza do uzyskania klarownego roztworu, przez który następnie przepuszcza się gazowy dwutlenek węgla do uzyskania pH o wartości ok. 7,3. Do roztworu dodaje się 5 g węgla aktywnego i sączy. Klarowny przesącz suszy się w suszarce rozpyłowej w strumieniu azotu, przy temperaturze na wlocie 165°C na wylocie 90°C. Otrzymuje się 0,85 kg L-asparagininu cyklicznego 11,12-węglanu erytromycyny A (88,5% wydajności teoretycznej w przeliczeniu na substancję bezwodną) o aktywności 1835 j/mg (*Bacillus pumilus* NCTC 8241) i zawartości wody 1,9%.

Przykład II. Do 0,80 kg cyklicznego 11,12-węglanu erytromycyny A rozpuszczonego w 2 l izopropanolu dodaje się roztwór 0,14 kg kwasu L-asparaginowego w 2 l wody, miesza ogrzewając do uzyskania klarownego roztworu. Dodaje się 5 g węgla aktywnego i sączy. Klarowny przesącz suszy się w strumieniu azotu w suszarni rozpyłowej, przy temperaturze na wlocie 170°C, na wylocie 95°C. Otrzymuje się 0,865 kg L-asparagininu cyklicznego 11,12-węglanu erytromycyny A (90% wydajności teoretycznej), aktywności biologicznej 1850 j/mg i zawartości wody 1,6%.

Przykład III. Do 0,14 kg kwasu L-asparaginowego w 2 l wody doprowadza się gazowy amoniak do zobojętnienia. Do uzyskanego roztworu dodaje się roztwór 0,80 kg cyklicznego 11,12-węglanu erytromycyny A w 2 l 96% etanolu i miesza w temperaturze pokojowej 20 minut. Przez otrzymany roztwór o pH = 8,15 przepuszcza się gazowy dwutlenek węgla do uzyskania pH = 7,3. Dodaje się 5 g węgla aktywnego i po wymieszaniu sączy.

Klarowny przesącz suszy się rozpyłowo w strumieniu azotu, przy temperaturze na wlocie 160°C, przy wylocie 85°C. Otrzymuje się 0,86 kg (89,8% wydajności teoretycznej) L-asparagininu cyklicznego 11,12-węglanu erytromycyny A o aktywności biologicznej 1854 j/mg i zawartości wody 1,5%.

Przykład IV. Do 0,80 kg cyklicznego 11,12-

-węglanu erytromycyny A rozpuszczonego w 2 l 96% etanolu dodaje się 0,14 kg kwasu L-asparaginowego w 2 l wody, miesza do uzyskania klarownego roztworu. Dodaje się 5 g węgla aktywnego i sączy. Klarowny przesącz suszy się w suszarni rozpyłowej w strumieniu azotu, przy temperaturze na wlocie 170°C, na wylocie 90°C. Otrzymuje się 0,868 kg (90,8% wydajności teoretycznej) L-asparagininu cyklicznego 11,12-węglanu erytromycyny A o aktywności 1845 j/mg i zawartości wody 1,5%.

Przykład V. Do 0,80 kg cyklicznego 11,12-węglanu erytromycyny A rozpuszczonego w 2,5 l acetonu dodaje się 0,158 kg L-asparagininu amonu w 2 l wody. Mieszaninę w temperaturze pokojowej miesza przez 20 minut, a następnie przepuszcza się przez nią gazowy dwutlenek węgla do uzyskania pH ok. 7. Dodaje się 5 g węgla aktywnego, miesza i sączy. Klarowny przesącz suszy się w suszarni rozpyłowej w strumieniu azotu przy temperaturze na wlocie 155°C, na wylocie 80°C. Otrzymuje się 0,840 kg (88% wydajności teoretycznej) L-asparagininu cyklicznego 11,12-węglanu erytromycyny A o aktywności biologicznej 1850 j/mg i zawartości wody 1,7%.

Przykład VI. Do 0,80 kg cyklicznego 11,12-węglanu erytromycyny A rozpuszczonego w 2,5 l acetonu dodaje się roztwór 0,14 kg kwasu L-asparaginowego w 2 l wody. Do roztworu dodaje 5 g węgla aktywnego, miesza i sączy. Klarowny przesącz suszy się rozpyłowo w strumieniu azotu przy temperaturze na wlocie 170°C, na wylocie 90°C. Otrzymuje się 0,856 kg (89,5% wydajności teoretycznej) L-asparagininu cyklicznego 11,12-węglanu erytromycyny A o aktywności 1850 j/mg i zawartości wody 1,7%.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób otrzymywania L-asparagininu cyklicznego 11,12-węglanu erytromycyny A w postaci suchej, sproszkowanej substancji przez reakcję cyklicznego 11,12-węglanu erytromycyny A z kwasem L-asparagininowym lub L-asparagininem amonu w środowisku wody i rozpuszczalnika organicznego mieszającego się z wodą, **znamienny tym**, że reakcję prowadzi się w obecności dwutlenku węgla w temperaturze od 0°C do temperatury wrzenia roztworu, a otrzymany roztwór, zawierający od 10 do 35% wagowych L-asparagininu cyklicznego 11,12-węglanu erytromycyny A, od 20 do 80% objętościowych wody i od 5 do 70% objętościowych rozpuszczalnika organicznego, poddaje się suszeniu rozpyłowemu w strumieniu gazu obojętnego.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że jako rozpuszczalnik organiczny mieszający się z wodą stosuje się alkohol alifatyczny, korzystnie etanol, n-propanol lub izopropanol, albo keton alifatyczny, korzystnie aceton.

3. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że proces suszenia rozpyłowego prowadzi się przy temperaturze gazu wlotowego od 100 do 200°C, korzystnie od 150 do 170°C, i przy temperaturze gazu wylotowego od 50 do 140°C, korzystnie od 80 do 115°C.