



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 08.04.75 (P. 179449)

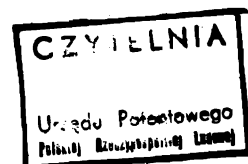
Pierwszeństwo: _____

Zgłoszenie ogłoszono: 20.11.76

Opis patentowy opublikowano: 15.05.1978

MKP C07d 21/00

Int. Cl.² C07D 407/14



Twórcy wynalazku: Marek Biedrzycki, Sławomir Naperty, Wiesław Drzewiński, Stefan Ledwoch, Janusz Bielecki, Romuald Szewczak

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

Sposób wytwarzania czystych soli erytromycyny z wyższymi kwasami tłuszczowymi

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania soli erytromycyny z wyższymi kwasami tłuszczowymi.

Sole erytromycyny z wyższymi kwasami tłuszczowymi stanowią stabilne połączenia antybiotyku i są stosowane do otrzymywania form farmaceutycznych.

Znanymi sposobami /opis pat. St. Zjedn. Am. nr 288 163/ połączenia erytromycyny z kwasami tłuszczowymi otrzymuje się przez ekstrakcję erytromycyny z płynu pofermentacyjnego octanem amylu przy pH 10, następnie reekstrakcję wodą zakwaszoną kwasem octowym do pH 5. Uzyskany wodny ekstrakt soli erytromycyny miesza się z mieszającą się z wodą rozpuszczalnikiem organicznym takim jak aceton, alkohol izopropylowy w ilości 35% w stosunku do roztworu wodnego, przy pH 8,5 i w temperaturze 35–45°C. Następnie przez dodanie nieorganicznej soli jak chlorek sodu oddziela się warstwę organiczną w pH 9,5–11,0 korzystnie przy pH 9,5 i w temperaturze 35–45°C. Dodaje się kwas tłuszczowy oraz tyle samo wody co rozpuszczalnika organicznego i chłodzi do 15–20°C co powoduje wytrącanie soli erytromycyny z kwasem tłuszczowym.

Innym sposobem sole erytromycyny z kwasami tłuszczowymi otrzymuje się w wyniku reakcji nieorganicznych połączeń erytromycyny z kwasami tłuszczowymi zawierającymi od 6 do 24 atomów węgla lub ich solami, a proces prowadzi się w

2

roztworze wodno—organicznym. Stwierdzono, że opisane metody prowadzą do produktu o znacznej ilości zanieczyszczeń często nie odpowiadającego wymaganiom farmakopealnym pod względem rozpuszczalności w rozpuszczalnikach organicznych.

Otrzymany produkt zanieczyszczony jest pochodnymi erytromycyny B oraz C o niższej aktywności biologicznej.

Sposobem według wynalazku otrzymuje się sole erytromycyny z kwasami tłuszczowymi o liczbie atomów węgla w cząsteczce od 6 do 24 takimi jak kwas stearynowy, w wyniku reakcji pomiędzy kwasem tłuszczowym a zasadą erytromycyny w rozpuszczalniku organicznym mieszającym lub nie-mieszającym się z wodą takim jak metanol, aceton lub octan etylu w warunkach bezwodnych. Wytworzony produkt izoluje się przez schłodzenie mieszaniny reakcyjnej do temperatury od –5 do –20°C.

Otrzymuje się produkt z wysoką wydajnością o aktywności znacznie przewyższającej 600 mcg/mg oznaczonej na szczepie *Bacillus Pumilus* i o wysokiej czystości chromatograficznej.

Sposób według wynalazku umożliwia otrzymanie produktu pozbawionego pochodnych erytromycyny B, C oraz anhydroerytromycyny z surowej erytromycyny o zawartości poniżej 10 % każdej z wymienionych pochodnych.

Stosowane dotychczas chłodzenie mieszaniny po-reakcyjnej do temperatury około 20°C jest nie-

wystarczające dla warunków bezwodnych, gdzie konieczne jest chłodzenie do temperatury od -5 do -20°C .

Sposób według wynalazku upraszcza regenerację ługów poreakcyjnych i zapewnia uzyskanie z tej samej objętości reaktora zwiększonej produkcji.

Przykład 1. 122 g suchej surowej zasady erytromycyny o aktywności biologicznej oznaczonej na szczepie *Bacillus Pumilus* 557 mcg/mg zawierającej 3% erytromycyny C, 3% erytromycyny B, 5% anhydroerytromycyny rozpuszczono w 610 ml acetonu i odsączono nierozpuszczalną stałą pozostałość. Klarowny roztwór ogrzewa się do temperatury wrzenia acetonu i dodaje 50 g kwasu stearynowego oraz 2 g węgla aktywnego. Po rozpuszczeniu się kwasu stearynowego odsączono węgiel w temperaturze 30°C , a pozostały roztwór wymrożono do temperatury -10° przez 2 godziny. Otrzymano 98,9 g krystalicznego stearynianu erytromycyny o aktywności 625 mcg/mg oznaczonej na szczepie *Bacillus Pumilus*, nie zawierającego erytromycyny C i anhydroerytromycyny oraz zawierającego ślad erytromycyny B. Produkt bardzo dobrze rozpuszcza się w eterze etylowym, metanolu i etanolu. Wydajność otrzymanego stearynianu liczona jako stosunek masy otrzymanego stearynianu razy jego aktywność do masy surowej zasady razy jej aktywność wynosi 90%.

Przykład 2. 20 g suchej farmakopealnej zasady erytromycyny, o aktywności oznaczonej na szczepie *Bacillus Pumilus* 920 mcg/mg, zawierającej 5% erytromycyny C, 3% erytromycyny B oraz nie zawierającej anhydroerytromycyny rozpuszczono w 112 ml metanolu dodano 10 g kwasu stearynowego, 0,5 g węgla aktywnego i ogrzano zawiesinę do wrzenia metanolu. Po rozpuszczeniu się kwasu stearynowego odsączono węgiel w temperaturze 30°C i otrzymany klarowny przesącz wymrożono do temperatury -20°C przez 4 godziny,

otrzymano 26 g krystalicznego stearynianu erytromycyny o aktywności 630 mcg/mg na szczepie *Bacillus Pumilus*, nie zawierającego anhydroerytromycyny oraz posiadającego ślady erytromycyny B i C. Produkt bardzo dobrze rozpuszczał się w eterze etylowym, metanolu i etanolu. Wydajność otrzymanego stearynianu wynosi 85%.

Przykład 3. 40 g suchej surowej zasady erytromycyny o aktywności 700 mcg/mg oznaczonej na szczepie *Bacillus Pumilus* zawierającej 5% erytromycyny C, 3% erytromycyny B oraz 5% anhydroerytromycyny rozpuszczono w 200 ml octanu etylu i odsączono nierozpuszczalną pozostałość. Klarowny roztwór ogrzano do temperatury 60°C i dodano 16,4 g kwasu palmitynowego oraz 1 g węgla aktywnego. Po rozpuszczeniu się kwasu palmitynowego odsączono węgiel w temperaturze 90°C a pozostały roztwór wymrożono do temperatury -5°C . Otrzymano 43 g krystalicznego palmitynianu erytromycyny o aktywności 610 mcg/mg oznaczonej na szczepie *Bacillus Pumilus* zawierającego ślady erytromycyny C oraz nie zawierającego erytromycyny B i anhydroerytromycyny. Produkt bardzo dobrze rozpuszczał się w eterze etylowym, metanolu i etanolu. Wydajność otrzymanego palmitynianu wynosi 92%.

Zastrzeżenie patentowe

Sposób wytwarzania czystych soli erytromycyny z wyższymi kwasami tłuszczowymi, znamienny tym, że surową zasadę erytromycyny w rozpuszczalniku organicznym mieszającym lub niemieszającym się z wodą poddaje się reakcji z wyższymi kwasami tłuszczowymi zawierającymi od 6 do 24 atomów węgla, w temperaturze od 20 do 100°C , w warunkach bezwodnych, a produkt reakcji wyodrębnia się przez krystalizację w zakresie temperatur od -5 do -20°C .