



POLSKIEJ RZECZYPOSPOLITEJ LUDOWEJ

OPIS PATENTOWY

Nr 46532

Kl. 30 h, 6
Kl. internat. C 12 d

VEB Arzneimittelwerk Dresden*)

Drezno, Niemiecka Republika Demokratyczna

Sposób rozdzielania antybiotyku zawierającego głównie 1,4-dwu-(p-hydroksyfenylo)-2,3-dwu-izonitrylo-butadien- (1,3)

Patent trwa od dnia 4 lutego 1961 r.

Pierwszeństwo: 16 czerwca 1960 r. (Niemiecka Republika Demokratyczna).

Wynalazek dotyczy sposobu rozdzielania na składniki antybiotyku, zawierającego głównie 1,4-dwu-(p-hydroksyfenylo)-2,3-dwu-izonitrylo-butadien- (1,3) na drodze chromatografii.

Wiadomo, że antybiotyk, który poniżej oznaczono jako „Brevicid” (znak towarowy) składa się ze

składnika x — 60 — 80%

„ y — 20 — 40%

i „ z — w ilości poniżej 1%

Składniki te otrzymano już w stanie czystym na drodze chromatografii w kolumnie na tlenku glinowym. Na podstawie dotychczasowych badań można przypuszczać, że składnik Z jest biologicznie nieaktywny. Według znanych

sposobów jest wprowadzić możliwe otrzymać czysty składnik X z dobrą wydajnością, jednak oddzielenie składnika Y przebiega w trudnych warunkach i z bardzo dużymi stratami z powodu silnej adsorpcji na tlenku glinowym oraz z powodu niestabilności składnika Y w kwaśnym środku eluującym. Poza tym sposób ten był jeszcze z tego powodu niekorzystny, że przy stosowaniu zakwaszonego alkoholu jako środka do eluowania zawsze przechodziły do eluatu jony glinu. Oczyszczanie kompleksu „Brevicid” na drodze chromatografii na tlenku glinowym było dotychczas zawsze związane z dużą stratą aktywności biologicznej. Inne znane sposoby, w których „Brevicid” oczyszcza się przez rozpuszczenie w rozpuszczalniku organicznym i następne wytrącenie wodą posiadają tę wadę, że produkt końcowy zawiera jeszcze pewne zanieczyszczenia.

*) Właściciel patentu oświadczył, że współtwórcami wynalazku są dr Heinz Tönjes i Heinrich Pötter.

Zadaniem wynalazku jest oddzielenie czynnego składnika Y obok składnika X z dobrą wydajnością lub oczyszczenie kompleksu antybiotyku bez strat substancji czynnej antybiotycznie.

Stwierdzono, że roztwór „Brevicidu” w rozpuszczalniku organicznym otrzymany w znany sposób można rozdzielić i oczyścić na drodze chromatografii na proszku z poliamidu. Następnie przy tym nadspodziewanie rozdzielenie na cztery składniki, to znaczy składnik Y dotychczas znany jako jednolity daje się rozdzielić na składniki Y₁ i Y₂. Poza tym stwierdzono, że składniki X jak też Y₁ i Y₂ można eluować za pomocą alkoholi jednowartościowych, korzystnie propanolu. Dzięki temu sposobowi możliwe jest z jednej strony uwolnienie kompleksu od składników nieczynnych i od składnika Z lub otrzymania poszczególnych składników oddzielnie w postaci czystej, co może mieć znaczenie dla pewnych celów farmaceutycznych. Szczególna zaleta sposobu polega na tym, że według niego można otrzymać czysty kompleks substancji czynnej, wolny od wszystkich nieczynnych zanieczyszczeń, w prostym zabiegu roboczym. Oprócz tego możliwe jest otrzymanie w sposób ekonomiczny składnika Y, składającego się z substancji Y₁ i Y₂, którego według starych metod nie można było wydzielić.

Za pomocą czterech przykładów zostaje bliżej objaśniony przedmiot wynalazku.

Przykład I. 5 g kompleksu „Brevicidu” rozpuszcza się w 500 ml izopropanolu lub n-propanolu i wprowadza do kolumny wypełnionej proszkiem poliamidowym o uziarnieniu najkorzystniej poniżej 0,2 mm, której długość wynosi 50 cm a średnica 5 cm. Po zaabsorbowaniu roztworu kolumnę eluuje się 2000 ml izopropanolu lub n-propanolu. Z obu pierwszych frakcji wyodrębnia się składniki X i Y₁. Po całkowitej eluacji składnika Y₁ eluuje się składnik Y₂ za pomocą 1000 ml mieszaniny rozpuszczalników składającej się z metanolu, estru kwasu octowego, metyloetyloketonu (1:1:1). Składnik Z można po tym jeszcze eluować za pomocą około 250 ml n/20 ługu sodowego. Frakcje zawierające X i Y zagęszcza się oddzielnie każdorazowo w warunkach zachowawczych w próżni i wytrąca poszczególne składniki przez dodatek każdorazowo 2 — 3-krotnej ilości gorącej wody o temperaturze 50 — 60°C i następnie sący. Frakcję zawierającą Y₂ zagęszcza się w warunkach zachowawczych do suchej pozostałości. Frakcję ze

składnikiem Z zadaje się n/20 kwasem solnym aż do zobojętnienia roztworu alkalicznego, przy czym wytrąca się składnik Z. Otrzymuje się przy tym następujące wydajności:

3,5 g	składnika X
0,7 g	„ Y ₁
0,2 g	„ Y ₂
0,05 g	„ Z

Przykład II. 50 g kompleksu „Brevicidu” rozpuszcza się w 5000 ml metanolu i przepuszcza przez kolumnę z proszkiem poliamidowym, której długość wynosi 10 cm a średnica 5 cm. Następnie przemywa się tak długo metanolem, aż frakcje X, Y₁ i Y₂ całkowicie przejdą do eluatu. W kolumnie pozostają przy tym zanieczyszczenia, jak też biologicznie nieczynny składnik Z. Eluat zagęszcza się następnie w próżni, zadaje wodą jak w przykładzie I, wytrąca i przerabia dalej. Wydajność według tego przykładu wynosi 45 g czystego jasnożółtego kompleksu „Brevicidu”.

Przykład III. 5 l ekstraktu estru kwasu octowego o zawartości około 1% „Brevicidu”, który otrzymuje się podczas ekstrakcji micelli w procesie produkcyjnym, przepuszcza się przez kolumnę z proszkiem poliamidowym, której długość wynosi 10 cm, a średnica 5 cm. Po przejściu ekstraktu przez kolumnę przemywa się estrum kwasu octowego tak długo, aż całkowicie wyeluuje się z kolumny składniki X, Y₁ i Y₂. W kolumnie pozostają przy tym zanieczyszczenia, jak też biologicznie nieczynny składnik Z. Oczyszczony ekstrakt estru kwasu octowego wolny od wszystkich zanieczyszczeń przerabia się przez zagęszczenie. Otrzymuje się około 45 g jasnożółtego „Brevicidu”.

Przykład IV. 5 l około 1%-owego roztworu surowego ekstraktu „Brevicidu” w estrze kwasu octowego miesza się ze 100 g proszku poliamidowego, po czym masę odsąca się i przemywa tak długo estrum kwasu octowego aż składniki X, Y₁ i Y₂ oddzieli się od proszku poliamidowego. Otrzymuje się przy tym czysty koncentrat „Brevicidu” wolny od zanieczyszczeń i składnika Z, który odparowuje się do sucha w próżni.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób rozdzielania antybiotyku zawierającego głównie 1,4-dwu-(p-hydroksyfenylo)-2,3-dwu-izonitrylo-butadien- (1,3) na składniki podstawowe na drodze chromatografii,

znamienny tym, że oczyszczony lub też surowy kompleks substancji czynnej rozpuszcza się w rozpuszczalnikach organicznych i przepuszcza przez kolumnę wypełnioną proszkiem poliamidowym lub miesza z nim, po czym eluuje z niego składniki X, Y₁, Y₂ pojedynczo lub wspólnie.

2. Sposób według zastrz. 1, znamienny tym, że do rozpuszczania antybiotyku stosuje się korzystnie izopropanol, propanol, etanol, metanol, ester kwasu octowego, octan metylowy, aceton i metyloetyloketon.

3. Sposób według zastrz. 1, znamienny tym, że do eluowania stosuje się organiczne rozpuszczalniki, korzystnie jednak izopropanol, propanol, metanol, etanol, octan metylowy, ester kwasu octowego, aceton, metyloketon, oraz kombinację kilku wymienionych środków do eluowania.

VEB Arzneimittelwerk
Dresden

Zastępca: mgr Józef Kamiński
rzecznik patentowy