



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 06.10.73 (P. 165702)

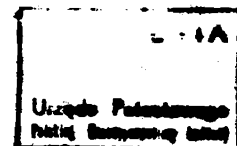
Pierwszeństwo _____

Zgłoszenie ogłoszono: 02.05.75

Opis patentowy opublikowano: 15.07.1977

MKP C12d 9/14

Int. Cl.² C12D 9/14



Twórcy wynalazku: Stefan Ledwoch, Edward Żukowski, Sławomir
Naperty, Wiesław Drzewiński

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

Sposób otrzymywania erytromycyny z płynów pofermentacyjnych

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób otrzymywania erytromycyny z płynów pofermentacyjnych.

Znanymi sposobami erytromycynę, wytwarzaną na drodze biosyntezy, otrzymuje się z płynów pofermentacyjnych przez ekstrakcję rozpuszczalnikami organicznymi, nie mieszającymi się z wodą, a następnie przeprowadza się reekstrakcję antybiotyku do roztworu buforowego w pH o wartości w granicach 5,0—6,5. Z uzyskanego roztworu antybiotyków ponownie ekstrahuje się przy pH o wartości w granicach 8,5—10,5 do rozpuszczalnika organicznego, z którego następnie krystalizuje się erytromycynę. Otrzymany tą drogą produkt oczyszcza się różnymi metodami w celu uzyskania antybiotyku o czystości wymaganej dla leków.

Sposób otrzymywania erytromycyny z płynów pofermentacyjnych znanymi sposobami wykazuje szereg niedogodności. Wymagane jest stosowanie dużych ilości rozpuszczalników organicznych, a w skali technicznej konieczne użycie znacznej ilości aparatury i specjalnych urządzeń do szybkiego rozdzielania cieczy oraz rozbudowanych urządzeń do regeneracji rozpuszczalników. Produkt o wymaganej czystości otrzymuje się dopiero po specjalnym oczyszczaniu wyodrębnionego antybiotyku.

Celem wynalazku było usunięcie powyższych niedogodności i opracowanie sposobu otrzymywania erytromycyny o wysokiej czystości i szczególnie przystosowanego do celów przemysłowych.

2

Cel ten osiągnięto przez opracowanie sposobu bezpośredniego otrzymywania erytromycyny z przesączu pofermentacyjnego w postaci krystalicznej soli nierozpuszczalnej w wodzie, oczyszczenie i rozkład 5 wytworzonego produktu do wolnej zasady erytromycyny o czystości farmakopealnej.

Sposobem według wynalazku erytromycynę otrzymuje się z przesączu pofermentacyjnego metodą krystalizacji trudno rozpuszczalnych soli z kwasem nadchlorowym lub jego solami, bądź też z solami 10 kwasu tiocyjanianowego. Sole nadchloranowe lub tiocyjanianowe erytromycyny wytwarza się przy zastosowaniu nadmiaru molowego jonów nadchloranowych lub tiocyjanianowych od 10 do 45 moli na 15 1 mol erytromycyny zawartej w płynie pofermentacyjnym i przy pH o wartości w granicach 5,0—9,0, a najkorzystniej przy zakresie wartości pH = 6,5—8,0. Proces wytwarzania i krystalizacji soli erytromycyny prowadzi się w zakresie temperatur 20 od 0°C do 60°C, najkorzystniej od 5°C do 25°C. Wytworzone jonowe sole erytromycyny oczyszcza się przez przeprowadzenie ich do rozpuszczalnika organicznego, nie mieszającego się z wodą przy pH 25 o wartości od 9,5 do 10,5 i ponowne wytrącenie w postaci soli nadchloranowych lub tiocyjanianowych. Otrzymuje produkt o wysokiej czystości. W ostatnim etapie otrzymywania erytromycyny w postaci wymienionych soli jako rozpuszczalników organicznych, nie mieszających się z wodą, 30 stosuje się metyloizobutyloketon, chlorowane niższe

alkany lub estry kwasu octowego, zwłaszcza octan amylu lub butylu. Wolną zasadę erytromycyny o czystości farmakopealnej otrzymuje się z wytworzonych sposobem według wynalazku soli znanymi sposobami.

Poniżej podano przykłady ilustrujące sposób otrzymywania erytromycyny według wynalazku nie ograniczając jednak możliwości jego stosowania.

Przykład I. Do 500 l przesączonego roztworu pofermentacyjnego zawierającego 3100 mcg erytromycyny w 1 cm³, dodaje się 7,5 kg nadchloranu sodu i doprowadza pH do wartości 7,5 przez dodanie odpowiedniej ilości 20% wodnego roztworu wodorotlenku sodu. Następnie mieszaninę reakcyjną chłodzi się do temperatury 20°C i miesza w ciągu 4 godzin. Wytworzony krystaliczny osad oddziela się i przemywa 4 l wody dejonizowanej, otrzymując około 2 kg wilgotnej soli nadchloranowej erytromycyny. Do przygotowanej mieszaniny 7 l wody dejonizowanej i 26 l octanu butylu dodaje się przy mieszanii wilgotny osad otrzymanej soli nadchloranowej erytromycyny. Do wytworzonej zawiesiny dodaje się 20% wodny roztwór wodorotlenku sodu do ustalenia się pH o wartości 10,2–10,5 i miesza do całkowitego rozpuszczenia się osadu. Następnie mieszaninę rozdziela się, warstwę wodną odrzuca, a do warstwy organicznej, zawierającej erytromycynę o stężeniu ok. 50 000 mcg/cm³, dodaje się przy mieszanii roztwór 260 g nadchloranu sodu w 260 ml wody. Mieszaninę reakcyjną chłodzi się do temperatury 0°C, dodaje się kwas octowy lodowaty do uzyskania pH o wartości 5,8–6,0 i miesza w ciągu 4 godzin. Wytworzony krystaliczny produkt oddziela się i przemywa 3 l wody dejonizowanej. Przemyty osad soli erytromycyny suszy się pod zmniejszonym ciśnieniem w temperaturze 50–55°C w ciągu 10 godzin. Otrzymuje się 1760 g soli nadchloranowej erytromycyny o temperaturze topnienia 191–195°C (z rozkładem) i aktywności biologicznej 770 mcg/mg, co stanowi 87,5% wydajności w przeliczeniu na aktywność. Suchą sól nadchloranową erytromycyny przeprowadza się w wolną zasadę, otrzymując 1240 g zasady erytromycyny o temperaturze topnienia 133–139°C i aktywności biologicznej 914 mcg/mg. Wydajność procesu 73% wydajności w przeliczeniu na aktywność. Jakość wytworzonego produktu odpowiada wzorcom farmakopealnym.

Przykład II. Do 100 l przesączonego roztworu pofermentacyjnego o zawartości erytromycyny 2560 mcg/cm³, co odpowiada 256,52 g aktywności antybiotyku, dodaje się 1,5 kg tiocyjanianu potasu i doprowadza pH do wartości 7,8 przez dodanie odpowiedniej ilości 20% wodnego roztworu wodorotlenku sodu. Mieszaninę reakcyjną chłodzi się do temperatury 15°C i miesza w ciągu 6 godzin. Wy-

tworzony krystaliczny osad oddziela się, przemywa 4 l wody i otrzymuje się około 400 g wilgotnej soli tiocyjanianowej erytromycyny. Zawartość antybiotyku w przesączu wynosi 140 mcg/cm³. Do przygotowanej mieszaniny 1,2 l wody i 4,2 l metyloizobutyloketonu dodaje się przy mieszanii wilgotny osad otrzymanej soli. Do wytworzonej zawiesiny dodaje się 20% wodny roztwór wodorotlenku sodu do ustalenia się pH o wartości 10,2–10,5 i miesza do rozpuszczenia się osadu. Mieszaninę rozdziela się, warstwę wodną odrzuca, a do roztworu organicznego dodaje się przy mieszanii roztwór 42 g tiocyjanianu potasu w 50 ml wody i chłodzi do temperatury 5°C. Po doprowadzeniu pH do wartości 5,8–6,0 krystalizuje produkt, który oddziela się, przemywa wodą i suszy pod zmniejszonym ciśnieniem w temperaturze 50°C w ciągu 10 godzin. Otrzymuje się 282 g suchej soli tiocyjanianowej erytromycyny o temperaturze topnienia 171–175°C i aktywności biologicznej 810 mcg/mg, co stanowi 89% wydajności w przeliczeniu na aktywność. W wyniku rozkładu suchej soli tiocyjanianowej erytromycyny do wodnej zasady erytromycyny otrzymuje się 214 g zasady erytromycyny o temperaturze topnienia 133–139°C i aktywności biologicznej 945 mcg/mg. Sumaryczna wydajność procesu 79% w przeliczeniu na aktywność. Jakość wytworzonego produktu odpowiada wzorcom farmakopealnym.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób otrzymywania erytromycyny z płynów pofermentacyjnych, **znamienny tym**, że erytromycynę wydziela się z roztworu w postaci nierozpuszczalnej w wodzie soli nadchloranowej lub tiocyjanianowej wytworzonych z nadmiarem jonów nadchloranowych lub tiocyjanianowych przy pH = 5,0–9,0, najkorzystniej 6,5–8,0, w temperaturze 0–60°C, najkorzystniej 5–25°C, następnie antybiotyk przeprowadza się do rozpuszczalnika organicznego, nie mieszającego się z wodą, przy pH = 9,5–10,5 i poddaje ponownej krystalizacji w postaci wymienionych soli z rozpuszczalnika organicznego, a wytworzoną sól rozkłada się znanymi sposobami do wolnej zasady erytromycyny.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że stosuje się nadmiar jonów nadchloranowych lub tiocyjanianowych w procesie wyodrębniania 10–45 moli na 1 mol erytromycyny, zawartej w płynach pofermentacyjnych.

3. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że jako rozpuszczalnik organiczny nie mieszający się z wodą, stosuje się metyloizobutyloketon, chlorowane niższe alkany lub estry kwasu octowego, zwłaszcza octan amylu lub butylu.

