

ORSZÁGOS TALÁL MÁNYI HIVATAL

SZABADALMI LEÍRÁS

142.406. SZÁM.

30 h. 1—8. OSZTÁLY. — GO—272. ALAPSZÁM.

Eljárás streptomycinsók elkülönítésére

Bejelentő: Gyógyszeripari Kutató Intézet, Budapest.

Bejelentő Intézet feltalálólul dr. Bodánszky Miklóst nevezi meg.

A bejelentés napja: 1953. március 19.

Sztreptomycinnek vizes oldatokból való elkülönítésére az irodalomból számos eljárás vált ismertté. A szénadszorpciós, oldószeres, extrakciós és oldhatatlan csapadékok alakjában történő lecsapós eljárásokat újabban a karboxil-típusú ioncserélő gyanták segítségével végzett megkötés váltotta fel. Az ioncserélős eljárást legjobban az U.S. 2,541.420 szabadalom ismerteti. Az általánosan bevált eljárás szerint a gyantáról való leoldást híg sósavval végzik, majd a sósavas sóként jelenlévő sztreptomycint a kísérő konyhasótól metanolban való oldhatósága alapján választják el. Az így nyert nyers sztreptomycin-klórhidrát a gyógyászatban való felhasználásra nem alkalmas, azt még sztreptomycin-klórhidrát-kalciumklorid kettős sóvá, vagy sztreptomycin-szulfáttá kell átalakítani. A legújabb irodalom szerint (Brit. Med. J. 1952. XII. 27, 1412) a kalciumklorid-komplex alkalmazása is hátrányos, és csak a kevésbé fájdalmat okozó sztreptomycinszulfát adása kívánatos. A szulfáttá való átalakítást szulfát ciklusban lévő anioncserélő gyantákkal, vagy metanolos oldatban bázisszulfátokkal, pl. trietilamin szulfáttal végzett cserebomlással lehet végrehajtani, azonban mindenképpen külön erre a célra végzett művelet árán. Ehhez járul még, hogy a nyers sztreptomycin klórhidrátnak konyhasótól való elválasztása metanolban való oldást, szűrést, majd a metanolos oldatból acetonnal, vagy más oldószerrel (amilacetát, klórbenzol) való kicsapást kíván, és ez a művelet keverék oldószerekhez s így regenerálási problémákhoz vezet.

Kísérleteinkben azt találtuk, hogy a sztreptomycin-klórhidrátunk szulfáttá való átalakítását elkerülhetjük, és a nátriumsók túlnyomó részétől elválaszthatjuk a sztreptomycinsót, ha a karboxil-típusú ioncserélő gyantáról való leoldást híg, pl. normál kénsavval végezzük. Ekkor tömény, vizes oldatban sztreptomycinszulfát és nátriumszulfát vannak jelen. A nátriumszulfát oldhatósága és a sztreptomycinszulfát oldhatósága közti különbséget használjuk fel a két só elválasztására. Az oldhatóság különbségek kidomborítására még valamely vízzel elegyedő oldószert is tehetünk oldatunkhoz, olyan mennyiségben, hogy a nyert elegyben a sztreptomycin-

szulfát még oldódjék, de a nátriumszulfát oldhatósága csökkenjen. Ilyen hatással van pl. 25 térf. százaléknyi metanolnak az oldathoz való keverése. A szulfátokat tartalmazó vizes oldatot vákuumban 30 C° alatti hőmérsékleten kis térfogatra pároljuk be, majd az oldatot — esetleg 25. térf. %-nyi metanol hozzáadása után — 0 C° körüli hőmérsékleten éjjelen át állni hagyjuk. Másnap szűrünk a kivált kristályoktól; utóbbiakat 25%-os metanollal mossuk. Az anyalúgban lévő sztreptomycinszulfátot bepárlással, metanollal vagy acetonnal végzett kicsapással kinyerhetjük, de további tisztítást érünk el, ha az anyalúgot tovább pároljuk a fentebb leírt módon, és a kristályosítást megismételjük. Természetesen oly módon is eljárhatunk, hogy az első vagy a második kristályosítás helyett az oldatot szárazon pároljuk, és a maradékot annyi jeges vízben vesszük fel, amennyi elegendő a sztreptomycinszulfát oldásához, de amely mennyiség a jelenlévő nátriumszulfátnak csak kisebb hányadát oldja. Ezt a részleges oldást nemcsak egyszerű oldással, hanem ellenáramban vagy egyáramban végzett kilúgozással (pl. oszlopban is) végezhetjük. Minthogy a leírt elválasztásnál a sztreptomycinszulfát egy része a nátriumszulfát kristályokhoz tapad, célszerű a kivált nátriumszulfátot vízből újra kristályosítani, és így a sztreptomycinszulfátot ismét anyalúgba juttatni. A kristályok és anyalúgok olyan rendszeres munkamenettel dolgozhatók fel, mint amilyen munkamódszereket többek közt Weissberger: Physical Methods of Organic Chemistry (Interscience Publishers 1949) III. kötetében ismertette találunk.

A módszer nemcsak sztreptomycinszulfát, hanem sztreptomycinfoszfát elkülönítésére is igen alkalmas; ez esetben a dinátriumhidrofoszfát csekélyebb oldhatósága szolgál az elválasztás alapjául.

Példa: 12 ml vizes oldatban 340.000 E sztreptomycin van oldva szulfát alakban, és az oldat ezenkívül még 3 g Na_2SO_4 -t tartalmaz. Az oldatot 1 napig +2 C°-nál tartottuk, majd szűrtük, és a kristályokat 3 ml 25%-os metanollal mostuk. A csapadék szárítás után 2,55 g sztreptomycin tartalma 7 E/mg, összesen 18.000 E, tehát jórészt ná-

riumszulfátból áll. Az anyalúgból 50 ml metanol hozzáadására csapadék vált ki, ezt szárítva 1,18 g nyers sztreptomicinszulfátot kaptunk, amelynek összes sztreptomicin-bázis tartalma 296.000 E. A csapadék 1 g-ját 2 ml vízben oldva, és egy napig 2 C°-on tartva újabb kristálykiválás volt észlelhető. A kristályok leszűrése után a szüredékből metanollal kicsapódó anyag szárítás után kb. 400 E/mg tisztaságú volt.

Szabadalmi igénypontok:

1. Eljárás sztreptomicinsók elkülönítésére, azzal jellemezve, hogy sztreptomicinszulfát nátriumszulfát, vagy sztreptomicinfoszfát dinátriumhidrofoszfát elegyből a nátriumsót csekélyebb oldhatósága alapján eltávolítjuk.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás kiviteli módja, azzal jellemezve, hogy a nátriumsót az elegyből

kristályosítással, és ezt követő szűréssel távolítjuk el.

3. Az 1. igénypont szerinti eljárás kiviteli módja, azzal jellemezve, hogy a sztreptomicinsót a száraz sókeverékből a teljes sómennyiség oldásához nem elégséges mennyiségű vízzel való kioldással távolítjuk el.

4. Az 1. és 3. igénypont szerinti eljárás kiviteli módja, azzal jellemezve, hogy a kioldást egyáramban vagy ellenáramban végezzük.

5. Az 1., 2., 3., 4. igénypontok szerinti eljárás kiviteli módja, azzal jellemezve, hogy a nátriumsó oldhatóságát a sztreptomicinsó kicsapásához még nem elegendő vízzel elegyedő szerves oldószer hozzáadásával csökkentjük.

6. Az 1., 2., 3. és 5. igénypontok szerinti eljárás kiviteli módja, azzal jellemezve, hogy a kristályosítás kitermelését és a tisztítás hatásfokát a kristályok és anyalúgok rendszeres továbbfeldolgozásával tesszük teljesebbé.