



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

50523

Patent dodatkowy
do patentu

Zgłoszono: 25.XI.1963 (P 103 047)

Pierwszeństwo:

Opublikowano: 8.I.1966

Kl. 12 o, 25/00

MKF C 07 c 103/19

UKD



Współtwórcy wynalazku: mgr Wojciech Sobiczewski, mgr Jan Elsner
Właściciel patentu: Instytut Antybiotyków, Warszawa (Polska)

Sposób otrzymywania krystalicznego metafosforanu tetracykliny

1

Wynalazek dotyczy sposobu otrzymywania krystalicznego metafosforanu tetracykliny na drodze reakcji zasady tetracykliny z kwasem metafosforowym w środowisku niewodnym w obecności kwasów karboksylowych.

Jak wynika z szeregu publikacji fosforany, jak np. metafosforan sodowy, zwiększają wchłanianie tetracykliny z przewodu pokarmowego powodując uzyskanie w krótkim czasie wysokiego poziomu antybiotyku we krwi i utrzymanie tego poziomu przez czas dłuższy. Dotychczas stosowane połączenie tetracykliny z heksametafosforanem sodowym otrzymane przez zmieszanie wodnych roztworów tych związków, wprawdzie zachowuje wszystkie właściwości terapeutyczne tetracykliny i odznacza się szybką resorpcją i utrzymaniem wysokiego poziomu we krwi przez długi czas, ale jego rozpuszczalność w wodzie jest bardzo mała, a mianowicie poniżej 10 mg w 1 ml, praktycznie 2—3 mg/ml.

Ze względu na niską rozpuszczalność heksametafosforanu tetracykliny stosowanie jego w iniekcjach oraz w postaci takich form farmaceutycznych jak krople lub syropy, jest niemożliwe.

Znany jest sposób otrzymywania metafosforanu tetracykliny (opis patentowy NRF Nr 1076677), którego rozpuszczalność w wodzie wynosi 500—1000 mg w 1 ml. Związek ten o ogólnym wzorze $C_{22}H_{24}O_8N_2 \cdot (HPO_3)_n$, gdzie $n = 1-4$, otrzymuje się w środowisku niewodnym łącząc świeżo przygotowany kwas metafosforowy z tetracykliną, a następ-

2

nie wytrącając działaniem rozpuszczalnika, w którym metafosforan tetracykliny jest źle rozpuszczalny.

W przykładach podanych w cytowanym opisie patentowym NRF, jako rozpuszczalnika niereagującego z P_2O_5 używano chloroformu, a do wytrącania preparatu — chloroformu lub alkoholu izopropylowego. Całkowita wydajność w podanych przykładach, łącznie z przerobem ługów pozostałych po wytrąceniu preparatu nie przekracza 50%, przy czym wytrącony preparat ma konsystencję lepka, trudno się sący, a w czasie suszenia tworzy trudne do rozdrobnienia grudy.

Sposób według wynalazku pozwala uzyskać preparat w formie krystalicznej, sypki, dobrze sączącej się, z całkowitą wydajnością, w przeliczeniu na chlorowodorek tetracykliny, rzędu 70—80%, bez konieczności dodatkowego przerobu ługów pokrywających. Preparat ten nadaje się do stosowania w formach farmaceutycznych takich, jak krople, syropy oraz w roztworach do stosowania parenteralnego.

Sposobem według wynalazku otrzymuje się kwas metafosforowy przez dodanie do określonej ilości P_2O_5 równej molarnie ilości wody w środowisku octanu etylu lub octanu butylu i po utworzeniu się kwasu metafosforowego dodaje się metanol w celu szybkiego rozpuszczenia kwasu i uzyskania klarownego roztworu a następnie — zasadę tetracykliny w równej molarnie ilości w stosunku do P_2O_5 . Do

tak przygotowanego roztworu metafosforanu tetracykliny wprowadza się kwas szczawiowy, cytrynowy lub winowy w ilościach do 10% w stosunku do ilości użytej zasady tetracykliny, a następnie po jego rozpuszczeniu dodaje się węgiel aktywowany i sący przez warstwę ziemi okrzemkowej.

Uzyskany klarowny przesącz wlewa się przy ciągłym mieszaniu do pięciokrotnej objętościowo ilości octanu etylu lub octanu butylu, przy czym wytrąca się drobnokrystaliczny osad metafosforanu tetracykliny. Całość można schłodzić do temperatury 15° i mieszać w ciągu godziny. Uzyskany osad po odsączeniu przemywa się dwukrotnie acetonem i suszy pod zmniejszonym ciśnieniem w temperaturze 35°—40° do stałej wagi. Otrzymane tym sposobem preparaty metafosforanu tetracykliny posiadają moc w granicach 650—700 mcg/ml (w przeliczeniu na chlorowodorek tetracykliny) i rozpuszczalność nie mniejszą niż 1000 mg w 1 ml wody.

Preparaty metafosforanu tetracykliny, otrzymane sposobem według wynalazku posiadają temperaturę topnienia 176°—180° i zawartość fosforu w granicach 7,91%—8,29%, średnio 8,14%. 1%-owe roztwory wodne posiadają $pH = 2,2—2,25$. Stwierdzono charakterystyczne dla tetracykliny maksimum w nadfiolecie przy 355 m μ . Krzywa absorpcji w nadfiolecie, wykonana przy użyciu etanolowego roztworu preparatu, nie wykazywała różnic w położeniu maksimum w porównaniu z wzorcowym preparatem chlorowodorku tetracykliny.

Przy oznaczaniu ostrej toksyczności w stosowaniu dożylnym u mysz uzyskano $LD_{50} = 181$. Na podstawie przeprowadzonych badań analitycznych i farmakologicznych stwierdzono, że metafosforan tetracykliny, otrzymany sposobem według wynalazku, odpowiada stawianym wymaganiom, jest nietoksyczny i nadaje się do stosowania w lecznictwie w postaci różnych form farmaceutycznych.

Sposób według wynalazku w szczególności wyjaśniają następujące przykłady:

Przykład I. Do 3,55 g P_2O_5 , umieszczonego w kolbie zacpatrzonej w mieszkadło, dodaje się 50 ml octanu etylu i 0,45 ml wody destylowanej. Przy ciągłym mieszaniu wprowadza się 50 ml metanolu i po uzyskaniu klarownego roztworu dodaje się 11,1 g bezwodnej zasady tetracykliny. Po kilku

minutach powstaje klarowny roztwór, który miesza się następnie przez godzinę w celu dokładnego przereagowania składników. Po zakończeniu mieszania wsypuje się 1,1 g kwasu szczawiowego i o jego rozpuszczeniu dodaje 1,1 g węgla aktywnego H-ekstra mieszając w dalszym ciągu przez 5—10 minut. Po przesączeniu przez warstwę ziemi okrzemkowej, klarowny przesącz wlewa się cienkim strumieniem przy ciągłym mieszaniu do 580 ml octanu etylu, mieszając w ciągu 30 minut i chłodząc roztwór do temperatury 15°. Otrzymany krystaliczny osad metafosforanu tetracykliny odsączone przemywa się dwukrotnie acetonem i suszy pod zmniejszonym ciśnieniem w temperaturze 35—40°. Otrzymuje się 12 g preparatu o mocy 649 mcg/mg, co odpowiada 7,8 g chlorowodorku tetracykliny i stanowi 70% wydajności w stosunku do ilości użytej zasady tetracykliny. Rozpuszczalność w wodzie otrzymanego preparatu wynosi ponad 1000 mg/ml.

Przykład II. Roztwór metafosforanu tetracykliny przygotowany w podany wyżej sposób, przy użyciu octanu butylu jako rozpuszczalnika i po dodaniu kwasu cytrynowego w ilości 10% w stosunku do tetracykliny przerabia się jak w przykładzie I. Po wytrąceniu preparatu z octanu butylu, przemyciu i wysuszeniu otrzymuje się 12,9 g osadu o mocy 669 mcg/mg, co odpowiada 9 g chlorowodorku tetracykliny i stanowi 81% wydajności w stosunku do ilości zasady tetracykliny użytej do przerobu. Rozpuszczalność otrzymanego preparatu wynosi 1000 mg w ml wody.

Zastrzeżenie patentowe

Sposób otrzymywania krystalicznego metafosforanu tetracykliny na drodze reakcji kwasu metafosforowego z zasadą tetracykliny w środowisku rozpuszczalników organicznych w temperaturze pokojowej i następne wytrącenie utworzonego produktu octanem etylu lub butylu, **znamiennie tym**, że przed wytrąceniem metafosforanu tetracykliny z roztworu wprowadza się do niego kwasy karboksylowe jak np. kwas szczawiowy, kwas cytrynowy lub kwas winowy w ilościach do 10% w stosunku do ilości użytej zasady tetracykliny.