



Patent dodatkowy  
do patentu nr 48 411

Zgłoszono: 30.IV.1964 (P 104 466)

Pierwszeństwo: \_\_\_\_\_

Opublikowano: 15.XI.1966

Kl. 12 o, 25

MKP C 07 X C 103/19

UKD

BIBLIOTEKA

Współtwórcy wynalazku: mgr Jan Elsner, mgr Regina Gajzler-  
tarska, mgr Wojciech Sobiczewski, mgr Hali-  
na Herman

Właściciel patentu: Instytut Antybiotyków, Warszawa (Polska)

## Sposób otrzymywania antybiotyków z grupy tetracyklin

1

W patencie głównym nr 48 411 opisany jest sposób otrzymywania antybiotyków z grupy tetracyklin, polegający na tym, że na kompleks utworzony z antybiotyku, metali dwuwartościowych i zasad czwartorzędowych działa się w środowisku wodnym kwasem szczawiowym oraz szczawianami metali alkalicznych lub amonu w granicach wartości pH 2,0—6,0, po czym z otrzymanego półproduktu izoluje się antybiotyk w znany sposób.

Stwierdzono, że można stosować poza kwasem szczawiowym i jego solami również kwas siarkowy i fosforowy w mieszaninie z kwasem szczawiowym w stosunku dowolnym, w zakresie wartości pH 1—3, a zamiast soli kwasu szczawiowego można stosować również sole kwasu siarkowego lub fosforowego ewentualnie wodorotlenki sodu, potasu lub amonu, lub mieszaninę tych soli z solami kwasu szczawiowego w takiej ilości, aby wartość pH wynosiła do 6. Stosowanie wyżej wymienionych kwasów pozwala na operowanie zwiększonym zakresem wartości pH od 1,0 do 6,0. Ponadto wyżej wymienione surowce (poza kwasem fosforowym) są łatwiej dostępne od kwasu szczawiowego i jego soli, przy czym czystość produktu pozostaje bez zmian. Sposób według wynalazku wyjaśniają następujące przykłady:

Przykład I. Do 1600 g kompleksu tetracykliny z magnezem i chlorkiem cetylopirydyniowym, zawierającego 245 g tetracykliny dodaje się 480 ml

2

wody dejonizowanej i 63 g kwasu szczawiowego oraz kwas fosforowy do uzyskania wartości pH 1,4. Następnie dodaje się roztwór wodorotlenku sodowego do wartości pH 5,0 i miesza, sączy oraz przemywa 1,5 litra wody dejonizowanej, a następnie 0,8 litra butanolu. Uzyskany osad zawieszają się w 1,4 litra butanolu, zakwasza stężonym kwasem solnym do wartości pH około 1,0 i sączy. Ekstrakt butanolowy ogrzewa się do temperatury około 30° i pozostawia do krystalizacji.

Uzyskuje się 198 g chlorowodoru tetracykliny o mocy 960 mcg/mg, co odpowiada 77,5% antybiotyku w kompleksie.

Przykład II. Do 190 g wilgotnego kompleksu oksytetracykliny z magnezem i chlorkiem cetylopirydyniowym, który zawiera 32 g antybiotyku, dodaje się 60 ml wody dejonizowanej i 8 g kwasu szczawiowego oraz kwas siarkowy do wartości pH 2,0. Miesza się 30—40 minut, a następnie dodaje się 7 ml 25% wody amoniakalnej (wartość pH zawiesiny 4,2) i miesza w ciągu godziny.

Otrzymany osad sączy się i przemywa 150 ml wody dejonizowanej oraz 70 ml acetonu, a następnie zawieszają w 150 ml metanolu zawierającego około 20% CaCl<sub>2</sub>. Po mieszanii trwającym 20 minut dodaje się 10% węgla aktywowanego i sączy. Do przesączu dodaje się 6 ml stężonego kwasu solnego i pozostawia do krystalizacji. Uzyskuje się 26,5 g chlorowodoru oksytetracykliny o mocy 900 mcg/mg, co stanowi 75% ilości antybiotyku w kompleksie.

## Zastrzeżenie patentowe

Sposób otrzymywania antybiotyków z grupy tetracyklin przez rozkład soli kompleksowej utworzonej z antybiotyku, metali dwuwartościowych i zasad czwartorzędowych, zawieszanej w środowisku wodnym, według patentu nr 48 411, **znamienny tym**, że rozkład soli kompleksowej prowadzi się kwasem siarkowym i (lub) fosforowym

5 w mieszaninie z kwasem szczawiowym w stosunku dowolnym w zakresie wartości pH 1—3, następnie dodaje się sole tych kwasów oddzielnie lub w mieszaninie albo wodorotlenki sodu, potasu lub amonu, lub mieszaninę soli i wodorotlenków w takiej ilości, żeby wartość pH wynosiła do 6, po czym wytrącony antybiotyk oddziela się i oczyszcza 10 w znany sposób.