

2

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

51 568

Patent dodatkowy
do patentu _____

Zgłoszono: 14.X.1964 (P 105 978)

Pierwszeństwo: _____

Opublikowano: 10. VI. 1966

Kl. 12 q, 6/01

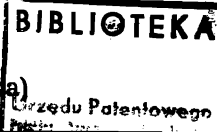
MKP C 07 d

49/36

UKD

Współtwórcy wynalazku: inż. Tadeusz Wojtarowicz, inż. Felicjan
Mozołowski, Antonina Bereszczuk

Właściciel patentu: Jeleniogórskie Zakłady Farmaceutyczne „Polfa”
Przedsiębiorstwo Państwowe, Jelenia Góra (Polska)



Sposób wydzielania histaminy z roztworów po mikrobiologicznej dekarboksylacji histydyny

1

Jak wiadomo, histaminę otrzymuje się na drodze syntezy lub przez dekarboksylację histydyny przy użyciu licznych szczepów *Bacillus Coli* lub innych drobnoustrojów mających zdolność powodowania dekarboksylacji aminokwasów do amin (Ackerman W.Z. *Physiol. Chem.* 65.504 (1910). Z roztworu po dekarboksylacji histydyny histaminę wydziela się w postaci dwupikrynianu, dwuflawianianu lub fosforowolframianu (Ackerman W. Mohr W.Z. *Physiol. Chem.* 255.75 (1938). Otrzymany np. dwupikrynian histaminy rozkłada się 10-procentowym roztworem kwasu solnego i roztwór zawierający substancję czynną po odbarwieniu na węglu i zalkalizowaniu do odpowiedniego pH zagęszcza się do wymaganego stężenia.

Sposoby te wykazują tę zasadniczą niedogodność, że wymagają stosowania kosztownych odczynników strącających, np. kwasu pikrynowego lub flawianowego, oraz zachowania specjalnych środków ostrożności i zabezpieczeń w przypadku stosowania kwasu pikrynowego, który jak wiadomo, jest silnym materiałem wybuchowym.

Wynalazek usuwa wspomniane niedogodności dzięki zastosowaniu jako środka strącającego kwasu dwuchlorobenzenosulfonowego.

Według wynalazku roztwór po mikrobiologicznej dekarboksylacji histydyny zadaje się roztworem kwasu 3,4-dwuchlorobenzenosulfonowego, korzystnie 20–40-procentowym lub kwasem tym

2

w postaci krystalicznej, przy czym wytrącający się osad dwusulfonianu histaminy oddziela się, a następnie wydziela się z niego wolną histaminę przez traktowanie wodorotlenkiem baru.

Przykład. Roztwór po mikrobiologicznej dekarboksylacji 1,5 kg chlorowodorku histydyny odbarwia się na węglu aktywowanym, węgiel przemywa się 3 razy 1,5 litra gorącej wody, a uzyskane przesącze zbiera się razem i dodaje w pewnym nadmiarze roztwór kwasu 3,4-dwuchlorobenzenosulfonowego. W miarę dodawania tego kwasu zaczynają wypadać białe kryształy dwusulfonianu histaminy, których ilość wzrasta w miarę zwiększania koncentracji kwasu. Reakcję prowadzi się najkorzystniej w temperaturze poniżej 15°C. Wytrącony dwusulfonian histaminy po 24 godzinach odsącza się, przemywa 2 razy 1 litrem lodowatej wody i suszy w temperaturze 80°C do stałej wagi. Uzyskuje się 2,5–3,2 kg dwusulfonianu histaminy o temperaturze topnienia 218–220°C, który następnie rozpuszcza się w 5-krotnej ilości wody destylowanej gorącej i dodaje porcjami przy ciągłym mieszaniu określoną ilość gorącego 30-procentowego roztworu wodorotlenku baru. Produkty rozkładu schładza się do temperatury poniżej plus 4°C i oddziela na drodze sączenia sól barową kwasu 3,4-dwuchlorobenzenosulfonowego od roztworu zawierającego wolną histaminę. Osad soli barowej przemywa

się kilkakrotnie wodą destylowaną a przesącze z mycia dołącza do głównego roztworu, z którego rozcieńczonym kwasem siarkowym usuwa się nadmiar jonów Ba, tak aby próbki nie wykazywały żadnego zmętnienia w zakwaszonym kwasem solnym roztworze chlorku baru, jak również przy zadaniu rozcieńczonym kwasem siarkowym. Po usunięciu jonów Ba roztwór sączy się w celu usunięcia wytrąconego siarczanu baru i zateża do 1/5 objętości, a następnie odbarwia węglem i zakwasza kwasem solnym do $\text{pH} = 3,5-4,5$. Uzyskuje się roztwór zawierający 100—120 g dwuchlorowodoru histaminy w 1 litrze roztworu, który później rozcieńcza się do wymaganej koncentracji.

Zastrzeżenie patentowe

5 Sposób wydzielania histaminy z roztworów po mikrobiologicznej dekarboksylacji histydyny, **znamienny tym**, że roztwór po mikrobiologicznej dekarboksylacji histydyny zadaje się roztworem 10 kwasu 3,4-dwuchlorobenzenosulfonowego lub kwasem tym w postaci krystalicznej, przy czym wytrącający się osad dwusulfonianu histaminy oddziela się, a następnie wydziela się z niego wolną 15 histaminę przez traktowanie wodorotlenkiem baru.