

POLSKA  
RZECZPOSPOLITA  
LUDOWA



URZĄD  
PATENTOWY  
PRL

# OPIS PATENTOWY

49876

Patent dodatkowy  
do patentu

Zgłoszono: 05.IV.1963 (P 101 228)

Pierwszeństwo:

Opublikowano: 11.IX.1965

Kl. 12a, 25

MKP C. *Arcl* 9/02

UKD

BIBLIOTEKA

Współtwórcy wynalazku: mgr inż. Zbigniew Kotula, mgr inż. Teresa Czołowska

Właściciel patentu: Tarchomińskie Zakłady Farmaceutyczne „Polfa”  
Przedsiębiorstwo Państwowe, Warszawa (Polska)

Urzędu Patentowego  
Państwa Republiki Polskiej

## Sposób oczyszczania i odmineralizowania roztworów antybiotyków zasadowych

1

Dotychczasowe sposoby izolowania i oczyszczania streptomycyny oparte są na następujących zasadach. Brzeczkę pofermentacyjną zakwasza się kwasem szczawiowym i sący od grzybni, następnie zobojętnia się obojętny roztwór sorbuje na kationicie karboksylowym, w formie sodowej. Zasorbowany antybiotyk eluuje się kwasem siarkowym. Ze względu na to, że eluat zawiera duże ilości zanieczyszczeń nieorganicznych, organicznych i substancji barwnych, stosuje się jego dalsze oczyszczanie przez powtórna sorpcję antybiotyku na kationicie karboksylowym w formie sodowej (opis patentowy St. Zjedn. Am. nr 2827417), następnie eluuje się go, a otrzymany eluat poddaje demineralizacji na kationicie sulfonowym, w formie wodorowej i na anionicie w formie hydroksylowej. Otrzymany w ten sposób roztwór odbarwia się węglem aktywnym i wytrąca metanolem czysty siarczan streptomycyny. Opis patentowy St. Zjedn. Amer. nr 2765302 opisuje oczyszczanie eluatu streptomycyny przez dodanie węglanu sodowego, odsączenie wytworzonego węglanu wapnia i dodanie związku kompleksotwórczego, takiego jak kwas wersenowy. Oczyszczony w ten sposób roztwór poddaje się powtórnej sorpcji na kationicie karboksylowym w formie sodowej. Zasorbowany antybiotyk eluuje się kwasem siarkowym. Eluat odmineralizowuje się i oczyszcza dalej jak w opisie patentowym St. Zjedn. Am. nr 2827417.

Opis patentowy niemiecki (DP nr 18098) opisuje

2

oczyszczanie eluatu przez odmineralizowanie na kationicie sulfonowym w formie wodorowej i anionicie w formie hydroksylowej, następnie odbarwienie chlorem i wytrącenie antybiotyku metanolem.

Sposób według wynalazku polega na oczyszczaniu roztworów zawierających antybiotyki zasadowe na kationicie karboksylowym. Eluat, który został otrzymany przez desorpcję z kationitu karboksylowego, a zawierający antybiotyk o charakterze zasadowym wraz z zanieczyszczeniami organicznymi i nieorganicznymi poddaje się oczyszczaniu na kolumnie zawierającej kationit karboksylowy w formie sodowej. W tym celu eluat przepuszcza się przez złożę jonitowe z taką prędkością żeby cała objętość eluatu przepłynęła w ciągu 0,3—1,5 godziny. W wycieku po kolumnie o wartości pH = 1,8—2,7 znajduje się wówczas ponad 91% streptomycyny zawartej w eluacie wyjściowym. Następnie otrzymany wyciek zobojętnia się na anionicie w formie hydroksylowej do wartości pH = 5—7.

W czasie operacji następuje usunięcie kationów nieorganicznych oraz substancji organicznych towarzyszących antybiotykom, a w drugim etapie anionów nieorganicznych i organicznych. W ten sposób otrzymuje się oczyszczony roztwór antybiotyku, z którego po podgrzaniu i odbarwieniu węglem aktywnym wytrąca się metanolem czysty antybiotyk o wysokiej jakości. Oprócz zanieczyszczeń kationit karboksylowy, w formie wodorowej

sorbuje około 8% streptomycyny, którą eluuje się za pomocą roztworu kwasu nieorganicznego, podczas regeneracji złoża jonitowego, a otrzymany eluat zawraca się do obiegu podczas sorpcji streptomycyny z brzezki na kationicie karboksylowym, w formie sodowej, co zmniejsza straty operacji oczyszczania do około 2%.

Opisana metoda oczyszczania eluatów streptomycyny na kationicie karboksylowym, w formie wodorowej jest prosta i szybka i zastępuje opisane powyżej (opis patentowy St. Zjed. Am. nr 2765302) trójetapowe oczyszczanie — odsączenie wytrąconego osadu węglanu wapnia, sorpcję i elucję streptomycyny na kationicie karboksylowym, w formie sodowej — co przedłuża proces technologiczny, oraz powoduje znaczne straty streptomycyny. W procesie odmineralizowywania (opis patentowy niemiecki DP nr 18098) na kationicie sulfonowym i anionicie procesy oczyszczania przebiegają w niekorzystnych warunkach pH, początkowo wartość pH wynosi około 0,6—1,0, a potem na skutek intensywnego działania anionitu przy tak niskiej wartości pH, pH zubożnianego roztworu dochodzi do wartości 10. Te znaczne zmiany wartości pH wpływają niekorzystnie na stabilność antybiotyku. Oprócz tego na kationicie sulfoanionowym sorbuje się pewna ilość antybiotyku, który nie może być z niego wydzielony bez równoczesnego rozłożenia antybiotyku, co powoduje dalsze obniżenie wydajności oczyszczania.

Dzięki zastosowaniu do oczyszczania roztworów antybiotyków zasadowych według wynalazku kationitów karboksylowych, w formie wodorowej udało się zwiększyć wydajność procesu o około 10% przy równoczesnym skróceniu procesu oczyszczania. Stosowany sposób pozwala na prowadzenie procesu dekontaminacji przy wartości pH = 1,8—2,7 w ciągu 0,3—1,5 godziny, wobec czego nie następuje spadek aktywności antybiotyku, a podczas zubożniania anionitem proces przebiega w łagodnych warunkach pH, to znaczy nie przekracza wartości pH 8.

Przykład I. Przesącz brzezki o wartości pH = 7,5 zawierający 4000 mcg streptomycyny/ml podaje się na kationit karboksylowy Wofatyt CP-300 w formie sodowej. Po nasyceniu kationitu streptomycyną złożo jonitowe przemywa się wodą odmineralizowaną, a następnie eluuje antybiotyk 1 n kwasem siarkowym. Uzyskane 900 litrów eluatu o stężeniu 85 mg/ml i wartości pH = 5,5 podaje się na 200 litrów kationitu karboksylowego Wofatyt CP-300, w formie wodorowej z prędkością 2000 litrów/godzinę, a uzyskany wyciek o wartości pH = 2,3 zubożnia się anionitem Wofatyt L-150, w formie hydroksylowej.

Otrzymuje się 1000 litrów roztworu o zawartości antybiotyku 70 mg/ml o wartości pH = 6,3. Oczyszczony roztwór streptomycyny zagęszczony do stężenia 240 mg/ml odbarwia się węglem aktywnym.

Otrzymuje się 286 litrów roztworu o stężeniu 220 mg/ml, z którego wytrąca się metanolem czysty siarczan streptomycyny o mocy 720 j/mg odpowiadający wymaganiom Farmakopei Brytyjskiej 1958.

Nieznaczna ilość streptomycyny zasorbowaną na jonicie Wofatyt CP-300 ( $H^+$ ) odzyskuje się przez podanie na złożo jonitowe 300 litrów 0,5 n kwasu siarkowego. Otrzymuje się 280 litrów roztworu zawierającego streptomycynę o stężeniu 17,9 mg/ml oraz zanieczyszczenia organiczne i nieorganiczne, który następnie zubożnia się anionitem, w formie hydroksylowej i zawraca do sorpcji razem z brzezka na Wofatyt CP-300, w formie sodowej.

Wydajność etapu oczyszczania i demineralizacji wynosi 98%.

Przykład II. Przesącz brzezki o wartości pH = 7,2 zawierający 3600 mcg neomycyny /ml podaje się na kationit karboksylowy Wofatyt CP-300, w formie sodowej. Następnie jonit przemywa się wodą demineralizowaną i eluuje z niego neomycynę 1 n kwasem siarkowym. Uzyskuje się 1050 litrów eluatu o stężeniu 92 mg/ml i wartości pH = 6,1, który podaje się na 180 litrów Wofatytu CP-300, w formie wodorowej z prędkością 1600 litrów na godzinę, a otrzymany wyciek o wartości pH = 2,2 zubożnia się na Wofatycie L-150 w formie hydroksylowej i uzyskuje się 1200 litrów wycieku o stężeniu 75 mg/ml i wartości 5,8. Oczyszczony roztwór zagęszcza się do stężenia 225 mg/ml, odbarwia się węglem aktywnym i wytrąca metanolem siarczan neomycyny. Po wysuszeniu czysty produkt posiada 680 j/mg.

Nieznaczna ilość neomycyny zasorbowaną na jonicie Wofatyt CP-300 ( $H^+$ ) odzyskuje się przez podanie na złożo jonitowe 250 litrów 0,5 n kwasu siarkowego. Otrzymany eluat zubożnia się następnie na anionicie w formie hydroksylowej i otrzymuje się 350 litrów roztworu o wartości pH około 6 i stężeniu 12,5 mg/ml, który następnie zawraca się do sorpcji na Wofatyt CP-300, w formie sodowej, razem z brzezka pofermentacyjną. Wydajność etapu oczyszczania i demineralizacji wynosi 97%.

#### Zastrzeżenie patentowe

Sposób oczyszczania i odmineralizowania roztworów antybiotyków zasadowych za pomocą wymieniaczy jonitowych, **znamienny tym**, że zawierający antybiotyk eluat, z wstępnego oczyszczania brzezki na kationicie karboksylowym w formie sodowej, o wartości pH = 4—7 podaje się na kationit karboksylowy w formie wodorowej, a otrzymany wyciek o wartości pH = 1,8—2,7 zubożnia się na anionicie w formie hydroksylowej do wartości pH = 5—7, po czym po zagęszczeniu i odbarwieniu otrzymanego roztworu węglem aktywnym wytrąca w znany sposób czysty antybiotyk.