

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

48123

Patent dodatkowy
do patentu _____

Zgłoszono: 08. X. 1962 (P 99 798)

Pierwszeństwo: _____

Opublikowano: 18. V. 1964

Kl. 12 o 25

MKP C 07 c 103/19

UKD

Współtwórcy wynalazku: mgr inż. Edward Żukowski, mgr inż. Zbigniew Lassota
mgr Halina Bitkowska, mgr inż. Iwona Korona

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

BIBLIOTEKA

Urzędu Patentowego
Polski - Rzeczpospolitej

Sposób wytwarzania krystalicznego heksametafosforanu tetracykliny

1

Heksametafosforan tetracykliny, to jest kompleksowe połączenie tetracykliny z heksametafosforanem sodowym lub potasowym o ogólnym wzorze sumarycznym: $5 C_{22}H_{34}N_2O_8 \cdot Na(K)PO_3 \cdot 5 HPO_3$ (aktywność biologiczna 880 j/mg, zawartość fosforu 6,8%), znany jest jako związek charakteryzujący się niską toksycznością i zdolnością utrzymywania wysokiego poziomu antybiotyku we krwi.

Według znanego sposobu związek ten wytwarza się na drodze reakcji wodnych roztworów heksametafosforanu sodu i chlorowodoru tetracykliny przy pH poniżej 2,0. Powstaje przy tym osad bardzo drobny, mazisty i trudno się sączący, a niekiedy nawet gęsty olej, który po pewnym czasie zestalając się, oblepia ścianki naczyń, mieszała oraz zakleja spust aparatu, stwarzając tym samym trudności w skali produkcyjnej.

Stwierdzono, że można uniknąć wspomnianych niedogodności i otrzymać produkt w postaci krystalicznej z dużą wydajnością, jeżeli proces wytwarzania heksametafosforanu tetracykliny prowadzi się w środowisku mieszanych rozpuszczalników woda — polarny rozpuszczalnik organiczny w temperaturze 5—60°C w obecności równoważnych do przereagowania z tetracykliną ilości kwasu szczawiowego. Jak bowiem stwierdzono, obecny w układzie reakcyjnym kwas szczawiowy najpierw reaguje z tetracykliną na szczawian tetracykliny, który dalej reaguje z heksametafosfo-

2

ranem sodowym lub potasowym z wytworzeniem krystalicznego produktu.

Według wynalazku, tetracyklinę lub jej związek np. chlorowodorek, zasadę lub kompleks z mocznikiem rozpuszcza się w wodnym roztworze (około 20%-wym) rozpuszczalnika polarnego zwłaszcza w roztworze etanolewym lub acetonowym przy wartości pH = 1,5 — 2,0, korzystnie w temperaturze około 40°C w obecności równoważnych ilości kwasu szczawiowego.

Roztwór sączy się z dodatkiem węgla aktywowanego i środka ułatwiającego filtrację, a następnie miesza z uprzednio przygotowanym wodnym roztworem heksametafosforanu sodowego lub potasowego i doprowadza do wartości pH = 1,2 — 2,8, korzystnie 1,8—2,2. Krystalizację prowadzi się przy ciągłym mieszaniu i chłodzeniu do temperatury poniżej 10°C przez 2—4 godzin. Odsączony osad przemywa się kilkakrotnie destylowaną wodą i czystym acetonem, a następnie suszy się pod zmniejszonym ciśnieniem w temperaturze 45—50°C. Z ługów pokrystalicznych, przez alkaliczowanie wodą amoniakalną do wartości pH = 4—4,5 i po mieszanii przez kilka godzin wydziela się krystaliczną zasadę tetracykliny, która nie wzięła udziału w reakcji, przemywa wodę destylowaną, 80%-owym acetonem i suszy.

Sposobem według wynalazku otrzymuje się heksametafosforan tetracykliny z wydajnością 68 — 72%. Ponadto z ługów pokrystalicznych regeneru-

je się krystaliczną zasadę tetracykliny w ilości 10% w stosunku do produktu wyjściowego.

Przykład I. 200 g kompleksu mocznika z tetracykliną o mocy 600 j/mg lub równoważną ilość zasady tetracykliny zawiesza się w 1000 ml 20%-owego acetonu, dodaje 35 g dwuwodnego kwasu szczawowego i ogrzewa do temperatury 35–40°C. Następnie dodaje porcjami 2n HCl aż do całkowitego rozpuszczenia się osadu (wartość pH = 1,5–2,0), po czym dodaje się 5 g węgla H-extra, miesza przez 10 minut i przesącza. Do przesącza dodaje się uprzednio sklarowany roztwór 40 g heksametafosforanu sodowego w 150 ml wody destylowanej, doprowadza do wartości pH = 1,8–2,2 za pomocą dodatku 2n HCl, po czym miesza się i chłodzi do temperatury 6°C. Po 3 godzinach osad odsącza się, przemywa trzykrotnie destylowaną wodą o temperaturze około 40°C i czystym acetonem, a w końcu suszy w temperaturze 45–50°C pod zmniejszonym ciśnieniem. Ługi pokrystaliczne po odsączeniu właściwego produktu alkaliczuje się wodą amoniakalną do wartości pH = 4,0 i miesza przez 2 godziny. Wykryształizowaną zasadę tetracykliny przemywa się wodą destylowaną i 80%-owym acetonem i suszy jak produkt właściwy. Wydajność heksametafosforanu tetracykliny 71,2%.

i

Przykład II. 140 g (odpowiada 120 g czystego antybiotyku) chlorowodoru tetracykliny lub równoważną ilość zasady tetracykliny zawiesza się w 1000 ml 20%-owego acetonu, dodaje 35 g dwuwodnego kwasu szczawowego i ogrzewa do temperatury 35–40°C. Z kolei dodaje się porcjami 2n HCl aż do całkowitego rozpuszczenia osadu, co następuje przy wartości pH = 1,5 – 2,0. Następnie dodaje się 5 g węgla aktywnego H-extra, miesza przez 10 minut i przesącza. Do przesącza dodaje się uprzednio sklarowanego roztworu 40 g heksametafosforanu sodowego w 150 ml wody destylowanej, doprowadza do wartości pH = 1,8–2,2 za pomocą dodatku 2n HCl, po czym miesza się i chłodzi do temperatury 6°C. Po 3 godzinach osad odsącza się, przemywa trzykrotnie destylowaną wodą o temperaturze około 40°C i czystym acetonem, a w końcu suszy w temperaturze 45–50°C pod zmniejszonym ciśnieniem. Ługi pokrystaliczne po odsączeniu właściwego produktu alkaliczuje się wodą amoniakalną do wartości pH = 4,0 i miesza przez 2 godziny. Wykryształizowaną zasadę tetracykliny przemywa się wodą destylowaną i 80%-owym acetonem i suszy jak produkt właściwy. Wydajność heksametafosforanu tetracykliny 71,2%.

dzi do temperatury 6°C. Po 3 godzinach osad odsącza się, przemywa trzykrotnie wodą destylowaną o temperaturze około 40°C i czystym acetonem, a w końcu suszy w temperaturze 45–50°C pod zmniejszonym ciśnieniem. Ługi pokrystaliczne alkaliczuje się wodą amoniakalną do wartości pH = 4,0 i miesza przez 2 godziny. Wykryształizowaną zasadę tetracykliny przemywa się wodą destylowaną i 80%-owym acetonem i suszy jak wyżej. Wydajność heksametafosforanu tetracykliny 69,7%. Poniżej podano tabelaryczne zestawienie wyników preparatów otrzymanych sposobem według wynalazku:

Nr próby	pH	Zawartość H ₂ O %	Fosfor %	Aktywność biologiczna mcg/mc	Ekstynkcja
1	2,95	7,2	6,8	797	294,0
2	3,00	12,0	6,8	852	244,0
3	3,20	12,1	6,7	833	247,0
4	3,15	19,1	6,9	880	259,0
5	2,90	10,0	6,3	808	239,0
6	3,00	9,2	7,0	793	245,5
7	2,90	4,5	6,8	788	248,0

Zastrzeżenie patentowe

Sposób wytwarzania krystalicznego heksametafosforanu tetracykliny przez działanie roztworem heksametafosforanu metalu alkalicznego na roztwór tetracykliny lub jej związku w środowisku kwaśnym, znamienne tym, że proces prowadzi się w środowisku wody i polarnego rozpuszczalnika organicznego, zwłaszcza acetonu lub etanolu najpierw w obecności równoważnych do przereagowania z tetracykliną ilości kwasu szczawowego, przy wartości pH = 1,5–2,0, a następnie po dodaniu roztworu heksametafosforanu metalu alkalicznego przy wartości pH = 1,2–2,8, korzystnie 1,8–2,2, w temperaturze poniżej 10°C, przy czym otrzymany krystaliczny produkt wydziela się i po przemyciu suszy.