



Patent dodatkowy
do patentu

nr 50523

Zgłoszono:

14.I.1964 (P 103 448)

Pierwszeństwo:

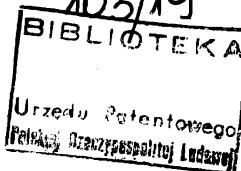
Opublikowane:

15.IX.1966

Kl 12 o, 25

MKP C 07.8C

103/19



UKD

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

Sposób otrzymywania krystalicznego metafosforanu tetracykliny

1

Według patentu głównego reakcji z kwasem metafosforowym poddaje się oczyszczoną farmakopealną zasadę tetracykliny w obecności kwasów karboksylowych, tak jak szczawiowego, które dodaje się do układu reakcyjnego w ilości nie przekraczającej 10%.

Obecnie stwierdzono, że jako produkt wyjściowy, do utrzymywania krystalicznego metafosforanu tetracykliny można stosować szczawian tetracykliny lub połączenie kompleksowe tetracykliny z moczynikiem, które otrzymuje się, jako półprodukt przy izolowaniu tetracykliny z roztworów zawierających te nantybiotyki. Znane są metody izolowania tetracykliny (z płynu pofermentacyjnego, zawierającego domieszkę chlorotetracykliny), polegające na wytrąceniu z roztworu, w jednym z pierwszych etapów izolowania, połączenia tetracykliny z moczynikiem lub kwasem szczawiowym.

W tych warunkach chlorotetracyklina (w trakcie biosyntezy tetracykliny większość stosowanych szczepów *Streptomyces* wytwarza również śladowe ilości chlorotetracykliny) pozostaje w roztworze, a wytrącony półprodukt, nie zawierający chlorotetracykliny, po wysuszeniu poddaje się dalszej przeróbce w kilku etapach w celu otrzymania farmakopealnej zasady tetracykliny, którą dotychczas wykorzystywano jako produkt wyjściowy do otrzymywania metafosforanu tetracykliny. Do wytrącenia wspomnianych połączeń tetracykliny konieczne

2

jest użycie równych molarnie ilości mocznika lub kwasu szczawiowego.

Znana jest również metoda stosowania wspomnianych wyżej połączeń tetracykliny z moczynikiem lub kwasem szczawiowym w odniesieniu do wytwarzania heksametafosforanu tetracykliny (opis patentowy nr 48 123). Ten ostatni związek w odróżnieniu od metafosforanu posiada odmienne właściwości fizyko-chemiczne i otrzymywany jest w środowisku uwodnionym.

Na podstawie szeregu doświadczeń stwierdzono, że w celu uzyskania dobrze rozpuszczalnego w wodzie metafosforanu tetracykliny, do reakcji można użyć wspomniane połączenia tetracykliny z moczynikiem lub kwasem szczawiowym.

Postęp według niniejszego wynalazku polega na ominięciu kilkietapowego izolowania tetracykliny poprzez kompleks moczynikowy lub szczawiowy do farmakopealnej zasady, którą dotychczas stosowano do syntezy metafosforanu tetracykliny, a użyciu półproduktu z procesu oczyszczania tetracykliny, mianowicie szczawianu tetracykliny lub połączenia z moczynikiem.

Sposób według wynalazku pozwala uzyskać krystaliczny preparat metafosforanu tetracykliny z całkowitą wydajnością rzędu 80—90% bez konieczności dodatkowego przerobu ługów pokrystalicznych.

Otrzymane preparaty są biologicznie czynne i charakteryzują się bardzo dobrą rozpuszczalnością w wodzie, a mianowicie 1 g/1 ml.

Moc preparatów otrzymanych w przeliczeniu na chlorowoderek tetracykliny wahała się od 681 — 710 mcg/ml, zawartość fosforu 7,67% — 8,08%. Roztwory wodne 1-procentowe posiadały pH w granicach 2,2 — 2,25. Przy podaniu dożylnym myszom LD_{50} wynosiła = 250.

Użytkowane w sposób opisany w niniejszym wynalazku preparaty metafosforanu tetracykliny odpowiadały wymaganiom stawianym do stosowania w lecznictwie ludzkim.

Sposób według wynalazku w szczególności wyjaśniają następujące przykłady:

Przykład I. Do 7,1 p P_2O_5 w kolbie zaopatrzonej w mieszadło dodaje się 140 ml octanu etylu i 0,9 ml wody destylowanej. Przy ciągłym mieszaniu dodaje się 28,48 g szczawianu tetracykliny i miesza w ciągu godziny, po czym dodaje 2 g węgla aktywowanego i miesza jeszcze 5 minut. Mieszaninę sączy się na lejku Büchnera przez cienką warstwę ziemi okrzemkowej. Otrzymany przesącz wlewa się do 1800 ml octanu etylu i miesza jeszcze 30 minut. Kryształy metafosforanu tetracykliny sączy się i suszy do stałej wagi w temperaturze 35°C. Gotowy produkt otrzymuje się z całkowitą wydajnością 80%. Rozpuszczalność w wodzie otrzymanego preparatu wynosi 1 g/1 ml.

Przykład II. Do 3,35 g P_2O_5 dodaje się 50 ml octanu etylu, 0,45 ml wody destylowanej i 50 ml metanolu. Po uzyskaniu klarownego roztworu dodaje się 13,96 g połączenia mocznikowego tetracykliny, 1 g węgla aktywowanego i miesza godzinę, a następnie sączy przez ziemię okrzemkową. Klarowny roztwór wlewa się do 650 ml octanu etylu i miesza dalsze 30 minut. Uzyskany osad sączy się, przemycza acetonem i eterem, po czym suszy w temperaturze 34° — 35°C do stałej wagi. Preparat metafosforanu tetracykliny uzyskuje się z wydajnością 90%.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób otrzymywania krystalicznego metafosforanu tetracykliny przez połączenie antybiotyku z kwasem metafosforowym w środowisku niewodnym, w temperaturze pokojowej, w obecności kwasów karboksylowych według patentu nr 50 523 ~~znamiennym~~ **znamienna** tym, że reakcji z kwasem metafosforowym poddaje się połączenie kompleksowe tetracykliny z kwasem szczawiovym.
2. Odmiana sposobu według zastrz. 1, **znamienna** tym, że reakcji z kwasem metafosforowym poddaje się połączenie kompleksowe tetracykliny z mocznikiem.