

234 157



1957

234 157

9 MAR 1957

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar

P A T E N T E D E I N V E N C I O N

e n

ESPAÑA

por VEINTE años

a nombre de AMERICAN CYANAMID COMPANY, entidad norteamericana, establecida en 30 Rockefeller Plaza, Nueva York, N.Y., Estados Unidos de América, por:

" UN PROCEDIMIENTO DE RECUPERACION DE TETRACICLINA".

Este invento se refiere a la recuperación de tetraciclina en forma de sal de metal alcalino-térreo de la solución de las aguas madres obtenida en la decoloración reductora de clorotetraciclina.

5 La tetraciclina puede prepararse en la decoloración reductora de la clorotetraciclina. Según costumbre, este proceso puede realizarse por reducción de una solución de clorote-



AR. 1957

234157

traciclina con hidrógeno en presencia de paladio o platino metálico sobre carbón, como catalizador. La reacción de reducción se verifica generalmente en un disolvente orgánico de la clorotetraciclina, por ejemplo, los alcoholes alifáticos inferiores, glicol, éteres y similares. Se han utilizado disolventes como el 2-etoxietanol, 2-metoxietanol, n-butanol, metanol, etanol, y mezclas de los mismos. La reacción puede realizarse a temperaturas de 0 a 100° C. y presiones de hidrógeno del orden de 1-4 Kg/cm². Generalmente en la mezcla de reacción se halla presente un aceptor del ácido como por ejemplo trietilamina u otra base orgánica en cantidad suficiente para combinarse con todo el ácido clorhídrico liberado en la reacción de hidrogenólisis, de forma que la tetraciclina se produzca y obtenga como base libre. El catalizador se separa por filtración. El filtrado que contiene la actividad se acidula, se siembra y se madura y el clorhidrato de tetraciclina cristaliza del mismo. Los cristales se filtran a continuación, se lavan y se secan en vacío. Un procedimiento de hidrogenólisis como el que acaba de describirse se describe más en particular en J.A.C.S., 75, 4621 (1953).

Una cantidad considerable de clorhidrato de tetraciclina o la base tetraciclina libre queda disuelta en la solución de aguas madres de reducción, frecuentemente tanto como el 10-15 % o más y generalmente se desecha junto con las aguas madres, puesto que la recuperación de este material en forma pura a partir de las aguas madres ha sido hasta ahora extraordinariamente difícil.



1. 1957

234157

El objeto del presente invento es precipitar la tetraciclina de las aguas madres en forma de sal de metal alcalino-térreo de modo que no solamente se recupere una mayor parte de la tetraciclina que se había desechado hasta ahora, sino también que se obtengan buenos rendimientos de material bastante puro. Se ha observado que cuando una sal de un metal alcalino-térreo, como el hidróxido cálcico, hidróxido bórico, etc., por ejemplo, se añade directamente a la solución de aguas madres de reducción de clorotetraciclina, empieza a precipitar casi inmediatamente la tetraciclina cálcica. Sin embargo, este precipitado es tan impuro que existe una gran dificultad en purificarlo para la recuperación de la tetraciclina. El procedimiento de acuerdo con el presente invento comprende la dilución de dichas aguas madres con agua, el ajuste del pH de dicha solución entre 2,5 - 3,3 y la adición a la misma de una sal de un metal alcalino-térreo para elevar el pH entre 4,0 - 4,5 y recuperación de la sal precipitada resultante de un metal alcalinotérreo de la tetraciclina. Al realizar el invento, el pH de las aguas madres, que normalmente está alrededor de 1,5-1,7 puede elevarse hasta 2,5-3,3 por adición de una solución acuosa diluida de un álcali como hidróxido sódico, carbonato sódico o amoníaco. Por ejemplo, una solución acuosa de NaOH al 3,5 % es una solución alcalina de utilidad para ello.

En este pH, 2,5-3,3, la tetraciclina se aísla de la mayoría de las impurezas presentes en las aguas madres y sin embargo en este pH la tetraciclina no forma una sal sódica. Cuando se añade entonces una sal de un metal alcalinotérreo, por



234157

ejemplo hidróxido cálcico, y el pH se eleva aproximadamente a 4,0-4,5, la tetraciclina se combina con el calcio formando tetraciclina cálcica. En este pH cristaliza tetraciclina cálcica relativamente pura y se precipita por enfriamiento. La tetraciclina cálcica se separa por filtración, se lava con un alcohol inferior y se seca.

La sal de metal alcalinotérreo de la tetraciclina puede utilizarse como tal si se desea o puede convertirse en clorhidrato de tetraciclina. Esto puede efectuarse convenientemente formando una papilla de la sal de metal alcalinotérreo de la tetraciclina en un alcohol inferior alcohólico inferior, por ejemplo, 2-metoxietanol, ó etoxietanol, o un alcohol inferior, p. ej. metanol, etanol, n-butanol, etc., adición de una base nitrogenada como la trietilamina, amoníaco, etanolamina, morfina, etc., para efectuar la disolución de la sal de tetraciclina, separación de cualesquiera impurezas solubles y precipitación de la tetraciclina como sal de ácido mineral por adición de un ácido mineral como el ácido clorhídrico, ácido sulfúrico etc., a la solución. La sal de ácido mineral de la tetraciclina así formada se recupera por filtración, se lava con un alcohol inferior, p. ej., isopropanol, y se seca.

El invento se describirá con más detalle en relación con los siguientes ejemplos específicos.

EJEMPLO 1

Cinco gramos de clorhidrato de clorotetraciclina se llevan a la forma de pasta con 10.0 ml de butanol, 10,0 ml de



234157

2-etoxietanol y 0,7ml de agua. A esta papilla se le añaden 3,4 ml de trietilamina y 0,7 gramos de paladio al 5 % sobre carbón. La reducción se efectúa en un agitador de Parr.

<u>TIEMPO</u> <u>minutos</u>	<u>Consumo de hidrógeno</u> <u>Kg/cm²</u>
0	2,8
0,5	2,66
1,0	2,59
2,0	2,45
3,0	2,31
5,0	2,17
10,0	1,89
15,0	1,82
20,0	1,79
30,0	1,79

El catalizador se separa por filtración y la torta se lava con 12,4 ml de butanol. El filtrado se acidula hasta pH 1,7 con 1,4 ml de ácido clorhídrico. Se siembra y se madura durante 44 horas. Los cristales se separan por filtración y se lavan con 2 x 5,0 ml de butanol y se secan en vacío durante la noche sin calentar. Los lavados se combinan con las aguas madres. Los lavados y las aguas madres combinados dan 12.000 - 15.000 gammas por ml mediante un ensayo espectrofotométrico.

EJEMPLO 2

A un litro de aguas madres de clorhidrato de tetraciclina reducidas, obtenido como se describió en el ejemplo 1, se añaden 200 ml de agua y el pH de la mezcla agitada se ajusta a 3,0 utilizando hidróxido sódico al 3,5 % (p/v). Se añade hidróxido cálcico en polvo hasta que el pH es 4,3. La solución se enfría a 4-8° C. y se abandona con agitación por lo menos durante 2 horas. Al cabo de este tiempo, la sal de calcio precipita.

234157



pitada de la tetraciclina se separa por filtración, se lava con isopropanol y se seca.

EJEMPLO 3

5 A tres litros de aguas madres de clorhidrato de tetraciclina, preparadas como en el ejemplo 1, se añaden 600 ml de agua y la solución agitada se ajusta a 3,0 con 46,0 ml de hidróxido sódico al 3,5 % (p/v). Se añade hidróxido cálcico en polvo hasta que el pH es 4,5, La solución se enfría entonces a 8° C. Después de madurar durante 2 horas con agitación, la sal cálcica se separa por filtración y se lava con 200 ml
10 de isopropanol y se seca.

EJEMPLO 4

A 22,2 g de tetraciclina cálcica (10,0 gramos de peso seco) preparada como se describió en el ejemplo precedente, se le añaden 12,6 ml de 2-etoxietanol y 29,5 ml de butanol. El pH se ajusta a 2,0 con ácido clorhídrico y se madura con agitación durante 42 horas. Los cristales se separan por filtración
15 y se lavan con 10,0 ml de cloroformo, 10,0 ml de isopropanol y se secan en vacío durante la noche a 40° C. Los cristales se llevan a la forma de papilla con 10,0 ml de 2-etoxietanol, 22,0 ml de butanol y 0,8 ml de agua. La disolución completa se obtiene por adición de 5,2 ml de trietilamina. Se añaden 3, ml de ácido
20 clorhídrico para llevar al pH a 2,0. La mezcla se madura con agitación durante 42 horas. Los cristales se filtran y se lavan con 5,0 ml de cloroformo y 50 ml de isopropanol y se secan en vacío a 40° C. durante la noche. El producto da un ensayo de



234 157

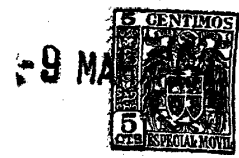
9 MAR 1957

996 gammas por miligramo y tiene una $E_1^{1\%}$ cm de 0,59 a 460 mili micras.

EJEMPLO 5

5 110 litros de solución de aguas madres de tetraci-
 clina reducida, preparados como se describió en el ejemplo 1,
 se diluyen por adición de 22 l de agua. A ello se añade una
 solución de hidróxido sódico al 3-5 %, con agitación, para lle
 var el pH a 2,5 - 3,3. A esto se le añade a continuación gra-
 dualmente Ca(OH)_2 en polvo para llevar el pH a 4,0 - 4,5, con
10 lo cual cristaliza la tetraciclina y precipita como sal cálcica.
 Estos cristales se filtran y se recogen, se lavan con 6 l
 de butanol y se secan. Se obtienen 1,1 a 1,3 Kg, de cristales
 puros de sal cálcica de tetraciclina. Estos cristales se ponen
 en suspensión en una solución de 2,3 litros tanto de butanol
 como de 2-etoxietanol. A esta se le añade gradualmente trieti-
15 lamina mientras se agita bien y el pH se lleva con ello a unos
 8 - 9, y los cristales se disuelven completamente. La solución
 se filtra una vez y se vuelve clara. A ella se añaden 180 cc.
 de agua. Se hace gotear en la solución mientras se agita muy
 bien ácido clorhídrico acuoso al 35 %, para ajustar el pH entre
20 1,8 y 2,2. La solución se agita durante 12 a 45 horas y los
 cristales del clorhidrato de tetraciclina se depositan y preci-
 pitan. Estos cristales se filtran y se recogen y se lavan con
 1000 a 1500 c.c. de isopropanol. Se obtienen 800 -900 gramos
 de clorhidrato de tetraciclina.

25 La presente solicitud, que corresponde a la presen-



234157

tada en Japón con fecha 10 de Marzo de 1956, bajo el número 6085/1956 y Estados Unidos de América, del 4 de Enero de 1957, número 632420, se acoge a los beneficios del Artículo 51 del vigente Estatuto-Ley sobre la Propiedad Industrial.

- N O T A -

5 Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de la presente solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los siguientes:

10 1. Un procedimiento de recuperación de tetraciclina en forma de sal de metal alcalinotérreo a partir de la solución de las aguas madres obtenidas en la decoloración reductora de clorotetraciclina, caracterizado por la dilución de dicha solución con agua, ajuste del pH de dicha solución entre 2,5 - 3,3 y adición de una sal de un metal alcalinotérreo a la misma con objeto de elevar el pH a entre 4,0 - 4,5 aproximadamente, y recuperación de la sal de metal alcalinotérreo de tetraciclina precipitada que resulta.

20 2. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que la sal de metal alcalinotérreo es una sal cálcica, precipitando la tetraciclina como tetraciclina cálcica.

 3. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 2, caracterizado por el hecho de que la sal cálcica es hidróxido cálcico.

 4. Un procedimiento de recuperación de tetraciclina.



234157

La presente Memoria consta de nueve hojas escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, 4 de Mayo 1957

P.A.

Alberto de Elzaburu
Por Orden