

P.- 22.204
A 60.770
U.S. 86.856



273 852
18 ABR. 1962

MEMORIA DESCRIPTIVA

que se presenta para unir a la solicitud
de

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

formulada el 19 de Enero de 1962, con el nº 273.852

en

E S P A Ñ A

por VEINTE años

a nombre de ROHM & HAAS COMPANY, entidad norteamericana, establecida en 222 West Washington Square, Filadelfia, Pensilvania, Estados Unidos de América.

por:

" UN PROCEDIMIENTO PARA CONCENTRAR Y
PURIFICAR COMPUESTOS ORGANICOS "

Esta invención concierne a procesos de intercambio de iones para la purificación de compuestos orgánicos.- Más particularmente, concierne a un proceso para el tratamiento de soluciones acuosas de productos farmacéuticos básicos de elevado peso molecular que son adsorbibles sobre intercambiadores carboxílicos de cationes.- El proceso disminuye el contenido de cenizas o sales inorgánicas de las soluciones acuosas de tales compuestos farmacéuticos y hace posible obtener soluciones más concentradas, más puras de esos



18 ABR

273852

compuestos farmacéuticos.

5 El uso de resinas de intercambio de cationes, más particularmente intercambiadores carboxílicos de cationes, para la purificación de compuestos farmacéuticos, tales como la estreptomycina y otros antibióticos similares, es bien conocido en la técnica precedente y tales procesos se han adoptado sobre un principio fundamental mundial.- Para tales procesos de purificación, los intercambiadores de cationes de ácido --
10 sulfónico son mucho menos convenientes puesto que, aunque adsorben el antibiótico u otro compuesto farmacéutico de la solución acuosa diluida, las resinas adsorben el compuesto farmacéutico tan tenazmente que se requieren volúmenes muy grandes de soluciones de elución para lavarlo de la resina.- En algunos casos, el eluato está realmente más diluido que la solución original antes del tratamiento con el intercambiador de cationes de ácido sulfónico.

20 Uno de los procesos ampliamente usados para el aislamiento y purificación de compuestos farmacéuticos tales como la estreptomycina, comprende el poner en contacto una solución filtrada del antibiótico bruto, o un caldo de fermentación clarificado, con un intercambiador carboxílico de cationes en la forma sódica o amoniacal.- Este proceso se expone en detalle en la patente de EE.UU. nº 2.541.420 y la información de ella se incorpora aquí como referencia.- A causa del gran tamaño de la molécula del antibiótico, sin embargo, todos los iones de sodio o amonio del intercambiador no pueden reemplazarse por moléculas del anti-
30



biótico y así los iones de sodio o amonio permanecen -
en el intercambiador como iones de sodio o amonio o se
reemplazan por otros iones inorgánicos existentes en -
la solución cruda.- El antibiótico se recupera del in-
5 tercambiador de cationes tratando el intercambiador --
con una solución acuosa diluida de un ácido mineral, -
tal como el clorhídrico.- Durante la elución del anti-
biótico, no obstante, los cationes inorgánicos, inclu-
so sodio y amonio, adsorbidos sobre el intercambiador_
10 también son eluidos, dando lugar de este modo a una so-
lución del antibiótico la cual, aunque apreciablemente
más pura que la solución original, aún está contamina-
da con cationes inorgánicos.- Así, con objeto de obte-
ner el antibiótico en forma pura, es necesario un pro-
15 ceso posterior que siga a la adsorción en el intercam-
biador de cationes.- Típicos en tales pasos de purifi-
cación son la recristalización como sales dobles, el -
tratamiento con mezclas especiales de intercambiadores
de cationes y aniones, etc.- Los detalles de tales pa-
20 sos de purificación adicional son bien conocidos de --
los expertos en la técnica.

Se ha hallado ahora que la necesidad de -
éstos procesos adicionales de purificación, laboriosos
y disipadores de tiempo, puede reducirse al mínimo o -
25 eliminar completamente por el uso de un proceso de
lavado en escalones, el cual proceso eficazmente eluye
primero el sodio, amonio y otros iones inorgánicos ad-
sorbidos sobre el intercambiador de cationes sin eluir
cualquiera de los compuestos farmacéuticos adsorbidos_
30 sobre él.- Siguiendo a la separación de los iones "ce

273852



niza" inorgánicos, el compuesto farmacéutico puede entonces eluirse para que dé soluciones concentradas, puras del compuesto.

Más específicamente, la presente invención proporciona un proceso para concentrar y purificar compuestos orgánicos que comprendan al menos un grupo básico que contenga nitrógeno los cuales formen sales hidrosolubles con ácidos de bajo peso molecular y tengan pesos moleculares en la gama de 250 a 2000, por adsorción del compuesto orgánico de una solución acuosa del mismo en un intercambiador carboxílico de cationes en forma de sal inorgánica o amonio, caracterizado (el -- proceso) por eluir primero selectivamente los cationes inorgánicos, del intercambiador carboxílico de cationes sobre el cual se adsorbe el compuesto orgánico, tratando el intercambiador de cationes con una solución acuosa de dióxido de carbono, eluyendo entonces el compuesto orgánico substancialmente puro con una solución acuosa de ácido mineral y recuperando de la solución ácida el compuesto orgánico substancialmente puro.

De esta manera, los pasos básicos del proceso son:

1) Tratamiento de una solución acuosa impura de un compuesto farmacéutico poniendo en contacto dicha solución acuosa con una resina carboxílica de intercambio de cationes en la forma de sal inorgánica o amonio hasta que el intercambiador llegue a saturarse con el compuesto farmacéutico;

2) Elución de los cationes inorgánicos de la resina de intercambio de cationes por tratamien-

273852



to del intercambiador con una solución acuosa de dióxido de carbono;

5 3) Elución del compuesto farmacéutico del intercambiador de cationes con una solución acuosa de un ácido mineral;

4) Recuperación del compuesto farmacéutico substancialmente puro de la solución acuosa del ácido mineral, y

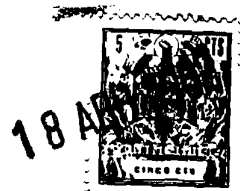
10 5) Conversión del intercambiador de cationes a la forma de sal inorgánica o amonio por tratamiento del intercambiador de cationes con una solución acuosa de una sal alcalina o amonio o hidróxido de sodio o amonio.

15 Para la conversión de la forma hidrogenada del intercambiador carboxílico de cationes en la presente invención pueden emplearse sales alcalinas de potasio, litio o incluso cesio o los hidróxidos correspondientes, pero desde un punto de vista económico se prefieren las sales o hidróxidos de sodio o amonio.--
20 Se emplean pasos de lavado convenientes, familiares a expertos en intercambio de iones, como se expone más adelante.

25 Las clases preferidas de intercambiadores débilmente ácidos de cationes usados en el proceso de la presente invención son aquéllas en las cuales la actividad de intercambio de cationes se debe a la presencia de grupos de ácido carboxílico en la molécula.-- Tales resinas son bien conocidas y asequibles comercialmente y la preparación de resinas de este tipo se expone en detalle en las patentes de EE.UU. nº 2,319,359;

30

273852



2,333,754; 2,340,110 y 2,340,111.- La información de ellas se incorpora aquí como referencia.- Una resina carboxílica que se prefiere particularmente es preparada por suspensión copolimerizando una mezcla de ácido metacrílico y divinilbenceno, usando hacia el 3 a 10% de divinilbenceno.- Este tipo de resina es asequible comercialmente como AMBERLITE IRC-50 de Rohm & Haas Company, Filadelfia, Pensilvania, EE.UU.- Otro intercambiador carboxílico preferido se prepara copolimerizando acrilato de metilo o etilo con divinilbenceno e hidrolizando subsiguientemente el copolímero para producir grupos carboxílicos.

Los compuestos farmacéuticos susceptibles de purificación por el proceso de la presente invención tienen varias características comunes.- Todos ellos -- tienen al menos un grupo básico que contiene nitrógeno y todos son compuestos de peso molecular relativamente alto.- Otra propiedad común a todos ellos es el hecho de que sus sales de ácido, más específicamente las sales de los compuestos con ácidos de peso molecular bajo tales como los ácidos clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, nítrico, sulfúrico, fosfórico, cítrico, láctico, tartárico y acético son hidrosolubles.

La escala de pesos moleculares de los compuestos convenientes para el uso en el proceso de la presente invención variará algo, dependiendo de la composición química y configuración molecular del particular compuesto implicado.- En general, no obstante, los pesos moleculares estarán en la gama de 250 a 2000.

La potencia básica mínima que el compuesto

277052

18 ABR



debe poseer es variable, pero si el compuesto tiene un grupo básico que contenga nitrógeno, será adsorbido por el intercambiador carboxílico de cationes.- La potencia básica mínima requerida variará algo con el intercambiador carboxílico de cationes que se use en particular.- Así, la potencia ácida de los intercambiadores carboxílicos de cationes variará, dependiendo de la composición del intercambiador.- De este modo, los intercambiadores carboxílicos de cationes obtenidos del ácido acrílico o sus derivados tienen potencias ácidas más altas que los metacrilatos correspondientes.

Típicos entre los compuestos farmacéuticos convenientes para el uso en el proceso de la presente invención son los siguientes:

15	<u>I. Antibióticos</u>	<u>Peso Molecular</u>
	Estreptomina	581,6
	Neomicina	
	Kanamicina	484,5
	Tetraciclina	444,4
20	Oxitetraciclina	
	Terramicina	496,5
	Oleandomicina	529
	Eritromicina	733,9
	Bacitracina	aproximadamente 1400
25	Polimixinas	" " 1500

II. Alcaloides

I. Grupo del Opio

30	a. Morfina	285
	b. Codeina	299
	c. Noscapina	413

273852



- d. Papaverina 339
- e. Tebaína 311

2. Grupo de la Belladona

- a. Atropina 289
- 5 b. Escopolamina 303

3. Alcaloides Diversos

- a. Ergotamina 582
- b. Quinina 324
- c. Procaína 236

10 III. Hormonas

- 1. Relaxina >1500
- 2. Reserpina 609

15 Así, puede verse que un gran número de --
compuestos químicamente diferentes son susceptibles de
purificación por el proceso de la presente invención.

20 Pueden prepararse soluciones acuosas de -
dióxido de carbono para uso en la presente invención -
burbujeando dióxido de carbono gaseoso en agua destila
da o desionizada.- Pueden también prepararse solucio-
nes convenientes mezclando dióxido de carbono sólido con
25 agua destilada o desionizada.- La temperatura a la cual
se efectúa la elución no es crítica, pero, puesto que_
la solubilidad del dióxido de carbono en agua decrece_
con el aumento de la temperatura, se prefieren tempera
30 turas de elución en la gama de 15º a 35ºC, y más parti
cularmente en la gama de 20º a 30ºC. "Las temperatu-
ras ambiente" normales están generalmente en la gama -
de 20º a 30ºC.

30 Las soluciones acuosas de CO₂ pueden usar
se a la presión atmosférica y se obtendrá una elución_

273852

18 ABR



satisfactoria de los cationes inorgánicos.- Sin embar-
go, pueden obtenerse eluciones más eficientes y más rá-
pidas, si la solución de CO₂ está bajo una cierta pre-
sión de CO₂.- No se ha notado ninguna ventaja, no obs-
5 tante, al emplear una presión de CO₂ en exceso de 10 -
atmósferas.

El proceso de la presente invención puede
ser por cargas, semicontínuo o contínuo, siendo el mé-
todo preferido el semicontínuo.- Al operar con tal --
10 proceso semicontínuo, la resina carboxílica de inter-
cambio de cationes se carga en una columna y se lava
en retorno con agua o ácido mineral diluído para sepa-
rar cualesquiera menudos u otras impurezas no deseadas.
La resina se convierte entonces a la forma sódica o amó-
15 nica por regeneración con una solución acuosa diluída
de una sal alcalina de sodio o amonio o hidróxido de sodio
o amonio.- Cualquier regenerante remanente se lava con
agua desionizada.- A continuación se alimenta la co-
lurna, corriente arriba o corriente abajo, con la solu-
20 ción del compuesto farmacéutico y el paso o la fuga del
compuesto farmacéutico se determina ensayando periódic-
amente el líquido que sale.- Cualquier compuesto far-
macéutico residual en la columna se lava de ella con -
agua desionizada, y una solución acuosa de CO₂ se pasa
25 entonces descendente o ascendentemente a través del le-
cho.- Cuando se han eluido todos los iones inorgáni-
cos, se lava el lecho con agua desionizada y se pasa -
una solución diluída de ácido clorhídrico a través del
lecho para eluir el compuesto farmacéutico.- Después
30 del lavado, el intercambiador se convierte a la forma sódica

273852

18



o amónica por tratamiento con una solución diluída de hidróxido alcalino o amonio.

5 Pueden obtenerse soluciones más altamente concentradas de los compuestos farmacéuticos empleando dos o más lechos de intercambiador carboxílico en serie. Con tal sistema, el primer lecho puede saturarse de compuesto farmacéutico más bien que cargarlo justo hasta que se abra paso por entre la resina.- La fuga del compuesto farmacéutico del primer lecho después de abrirse paso por entre la resina y antes de la saturación se adsorbe por el segundo lecho de intercambiador carboxílico de cationes en serie con el primero.- Los procedimientos de regeneración y lavado son los mismos que en el sistema de un lecho.

15 Los siguientes ejemplos ponen a la vista ciertas informaciones bien definidas de la aplicación de ésta invención.- No se considerarán, sin embargo, como limitaciones de la misma, puesto que pueden hacerse muchas modificaciones sin separarse del espíritu y alcance de esta invención.

20 A menos que se especifique otra cosa, todas las partes son partes en peso.- Todas las temperaturas son centígradas a menos que se advierta otra cosa.

25

E J E M P L O I

30 Veinticinco mililitros de AMBERLITE IRC-50 Na⁺ (húmeda), como antes se ha descrito, se echaron en una bureta graduada de 50 ml. y se les agregó con una rapidez de flujo de 7,57 litros/28,3 dm³/minuto la



27352

18

sal del antibiótico (o alcaloide) (4 g/litro).- La agre-
gación estaba completa cuando dos gotas del efluente --
producían un precipitado con una gota de ácido fosfotúnga-
tico (0.2 g/10 ml).- El lecho se lavó entonces con un
5 volúmen de dos lechos de agua desionizada para separar
el exceso de sal.- Volúmenes de 25 lechos de CO₂-agua,
hechos añadiendo nieve carbónica a agua desionizada, se
pasaron a través del lecho a un flujo de 8 litros, --
siendo comprobado cada volúmen de un lecho en cuanto a
10 fuga de antibiótico y alcalinidad.- Siguiendo a un lava-
do con agua, el lecho se eluyó con HCl al 4% para separar
el antibiótico.- Después de lavar el lecho se reconvir-
tió a la forma sódica por tratamiento con una solución_
al 4% de NaOH.- Los resultados se muestran en la ---
15 Tabla I:

T A B L A I

20	Sal Anti- biótica	Gramos de Anti- biótico agrega- dos a la Resina	Gramos de Na elui- dos con CO ₂ -H ₂ O	Estrep- tomici- na Elui- da con CO ₂	Contenido de Cenizas del Eluato	
					Sin elu- ción con CO ₂	Con elu- ción con CO ₂
	Sulfato de estrep- tomicina	5.6	0.51	nada	8.4%	<1%
25	Sulfato de neomi- cina	2.2	0.64	nada	22.5%	<1%
	Sulfato de quini- na	2.2	0.61	nada	21.5%	<1%

30 Como es claramente evidente por los datos
de la Tabla I, ninguno de los compuestos ensayados --



27352
mostró ninguna elución durante el tratamiento con la
solución de dióxido de carbono.- Sin embargo, como se
muestra por los valores del contenido de "ceniza" en
las dos últimas columnas, se efectuó la completa elimi
5 nación de la ceniza por la elución con CO₂.

E J E M P L O I I

10 Dos columnas, conteniendo cada una 20 g -
de AMBERLITE IRC-50, se convirtieron en la forma sódica
pasando 500 ml de solución acuosa al 8% de hidróxi-
do de sodio por cada columna y lavando entonces con --
1000 ml de agua.- Veinticinco litros de un caldo de -
fermentación de estreptomicina clarificado y neutrali-
zado se pasaron por cada columna.- Una columna (A) se
15 lavó con 500 ml de agua y luego con 1000 ml de agua sa-
turada con CO₂ a una presión de 5 atmósferas.- La otra
columna (B) se lavó con 500 ml de agua solamente.- Am-
bas columnas se eluyeron entonces pasando 400 ml de so-
lución acuosa 1.0N de HCl por cada columna.- Los elua-
20 tos de cada columna se evaporaron a sequedad en el va-
cío a 25°C. y se analizaron.- El residuo de estreptomi-
cina de la columna (A) era puro al 99%, mientras que el
producto de la columna (B) no era puro sino al 80%.

E J E M P L O I I I

25 Usando un proceso como el expuesto en el
Ejemplo II, se empleó como intercambiador de cationes
un copolímero hidrolizado de acrilato de metilo-divi-
nilbenceno conteniendo 6% de divinilbenceno.- Se obtu
30 vieron resultados comparables.

273 52

16 ABR



Esta solicitud, que corresponde a la presentada en E.U.A. el 3 de Febrero de 1961, bajo el número 86856, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

5

10

-- N O T A --

15

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

20

25

30

12.- Un procedimiento para concentrar y purificar compuestos orgánicos, que comprenden por lo menos un grupo nitrogenado básico que forma sales acuosolubles con ácidos de bajo peso molecular y que tienen pesos moleculares en la gama de 250 a 2000 por adsorción del compuesto orgánico desde una solución acuosa del mismo sobre un permutador catiónico carboxílico en una sal inorgánica o forma amonio, caracterizado por eluir primero selectivamente los cationes inorgánicos del permutador catiónico carboxílico sobre el cual está absorbido el compuesto orgánico, por tratamiento del permutador catiónico con una solución acuosa de dióxido de carbono, eluir luego el compuesto orgánico sustancialmente puro del permutador catiónico con una so-



273552 18 APR

lución acuosa de un ácido mineral y recuperar el compues
to orgánico sustancialmente puro de la solución ácida.

2º.- Un procedimiento según el punto 1º,
caracterizado porque el compuesto orgánico es adsorbido
5 sobre la forma sodio o amonio de un permutador catióni
co carboxílico.

3º.- Un procedimiento según los puntos -
1º o 2º, caracterizado porque la erupción de los catio
nes inorgánicas se realiza a temperaturas que fluctúan
10 entre 15 y 35º C.

4º.- Un procedimiento según cualquiera -
de los puntos 1º a 3º, caracterizado porque el dióxido
de carbono está bajo una presión de dióxido de carbono
de 1 a 10 atmósferas.

5º.- Un procedimiento según cualquiera -
de los puntos 1º a 4º, caracterizado porque el compues
to orgánico es estreptomina, neomicina o quinina.

6º.- Un procedimiento según cualquiera -
de los puntos 1º a 5º, caracterizado porque el permuta
20 dor catiónico carboxílico es un copolímero de ácido me
tacrílico y 3 a 10% de divinilbenceno.

7º.- Un procedimiento según cualquiera -
de los puntos 1 a 5º, caracterizado porque el permuta
dor catiónico carboxílico es un copolímero hidrolizado
25 de divinilbenceno y un acrilato de alcohol inferior -

27352

18 ABR



que consiste en acrilato de metilo o acrilato de etilo.

8º.- UN PROCEDIMIENTO PARA CONCENTRAR Y -
PURIFICAR COMPUESTOS ORGANICOS.

5 Tal y como se ha descrito en la Memoria que
antecede, y con los fines que se han especificado.

Esta Memoria consta de quince hojas escri-
tas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, 18 ABR. 1962

P. A.

Alberto de Elzaburu
Por Poder.