



302 359

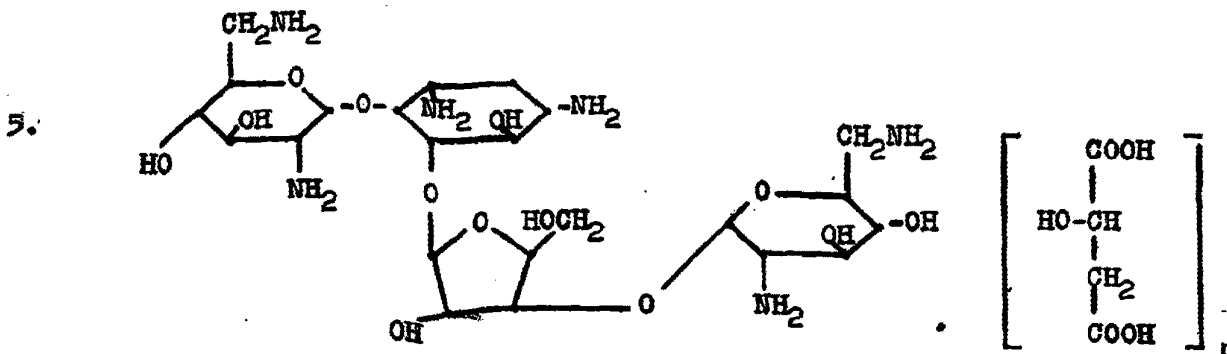
PATENTE  
DE  
INVENCION

por «UN PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE UN DERIVADO DE NEOMICINA»,  
a favor de la razón social española ANTONIO GALLARDO, S.A., do-  
miciliada en Barcelona, Calle Cardener 72-74.

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

El objeto del presente invento es la preparación del  
compuesto malato de neomicina que presenta la siguiente fórmula:





Este derivado presenta interés por su solubilidad en agua y por el pH ligeramente alcalino de sus soluciones, lo cual permite la máxima estabilidad de dicha sal de neomicina.

5. El fundamento de la síntesis es la introducción del grupo malato en la molécula de neomicina base. Ello se consigue a través de la reacción del ácido málico con la neomicina base, con eliminación de una molécula de agua.

#### EJEMPLO 1.

10. Se toma un gramo de sulfato de neomicina, se efectúa una gravimetría con cloruro bórico, corrigiendo la cantidad de cloruro bórico ocluida dentro del precipitado de sulfato bórico. Una vez conocidos los pesos de ion sulfato y de neomicina base, calculamos los equivalentes presentes de dicho sulfato y quedan ser posteriormente sustituidos por los mismos de ion malato (todo lo anterior es necesario por no tener dicho sulfato de neomicina una composición constante).

15. Dichos equivalentes pueden ser directamente sustituidos por el número de moles, por tener tanto el ion sulfato como el malato la misma valencia.

20.

Se prepara una columna intercambiadora de 500 ml. de capacidad total llenada hasta las 3/4 partes con la resina anionica IMACTI-A27 en perlas y se pasa una solución de 1 gr. de sulfato neomicina en 500 ml. de agua, lavándose la columna con otros 200 ml. de agua destilada exenta de CO<sub>2</sub>, se reúnen los líquidos de lavado y el concentrado, se liofilizan, reco-  
25. giéndose un polvo blanco que presenta ligera fluorescencia bajo la luz ultravioleta (es la neomicina base). Se diluyen con 50 ml. de agua y se le añade 0,00284 moles de ácido málico, se hierve



durante 5 minutos de reflujo. La solución resultante se vuelve a liofilizar, recogién dose un polvo de color blanco-cremoso, que es el malato de neomicina.

5. EJEMPLO 2.

Se puede poner directamente a reflujo la solución salida de la columna intercambiadora con el ácido málico y posterior liofilización.

10. EJEMPLO 3.

Obtención directa del malato de neomicina. Se satura una columna aniónica de intercambio débilmente básica, con ácido málico. Cuando la columna no absorba mas ion malato, se lava bien con agua destilada exenta de anhídrido carbónico; a continuación se pasa una solución de sulfato de neomicina, recogién dose directamente una solución acuosa de malato de neomicina; cuando se detecte reacción de sulfatos, se para el flujo de la columna, deshechando la última porción que dió pruebas de contener sulfatos. La solución de malato de neomicina se evapora a presión reducida o mejor se liofiliza.

El rendimiento en los 3 ejemplos es de un 90 a un 92% del producto teórico.

ANÁLISIS.-

25. Dicho malato de neomicina posee una rotación específica de:

$$25 = + 45^{\circ} \pm 2^{\circ}.$$

Características.- Polvo blanco cremoso ligeramente fluorescente, punto de descomposición  $190^{\circ} \pm 3^{\circ}$ , exento de sulfatos y cloruros.



Dá con el beta haftol la reacción característica de la estreptomícina. Calentado con hidróxido potásico y algo de agua de bromo, desprende bromoformo (ion malato). Muy soluble en agua, escasamente soluble en etanol, insoluble; en éter, alcohol benzílico, metanol, metilfetona, acetona, anilina, acetato de etilo, etc.

NOTA.-

Por el mismo procedimiento se puede obtener los malos de canamicina, estreptomícina y dihidro-estreptomícina.



N O T A

Descrito el invento se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones:

5. 1. Un procedimiento de preparación de un derivado de neomicina, especialmente de una sal soluble en agua caracterizado esencialmente por el hecho de que se hace reaccionar el ácido málico con la neomicina base o sus sales, con eliminación de una molécula de agua, para llegar al malato de neomicina.
10. 2. Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado esencialmente por el hecho de que la separación del derivado soluble de neomicina de su solución, se realiza por evaporación a presión reducida.
15. 3. Un procedimiento, de conformidad con las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado esencialmente por el hecho de que en una alternativa de realización, y utilizando canamicina en lugar de neomicina, se alcanza el malato de canamicina.
20. 4. Un procedimiento, de conformidad con las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado esencialmente por el hecho de que en una alternativa de realización, y utilizando estreptomycinina en lugar de neomicina, se alcanza el malato de estreptomycinina.
25. 5. Un procedimiento, de conformidad con las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado esencialmente por el hecho de que



en una alternativa de realización, y utilizando dihidroestreptomina en lugar de neomicina, se alcanza el malato de dihidroestreptomina.

5.

6. Un procedimiento de preparación de un derivado de neomicina.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 6 páginas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a 23 JUL 1964

p. a.

JAIME ISERN

p. p.