

322771



322771

MEMORIA DESCRIPTIVA

=====

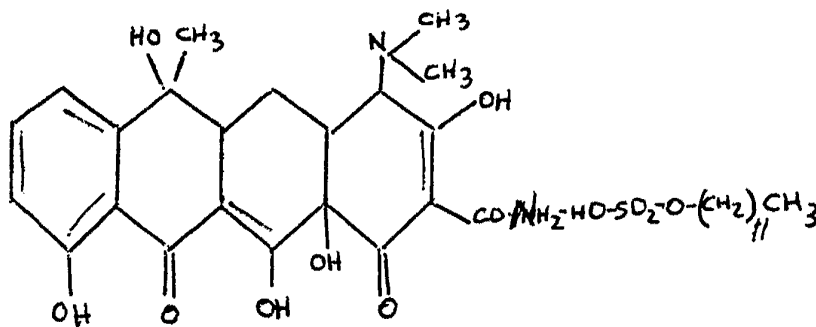
Correspondiente a una PATENTE DE INVENCION  
por veinte años, para todo el territorio es-  
pañol y protectorados, por:

" UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE  
LAURILSULFATO DE TETRACICLINA "

A favor de D. Conrado Folch Vázquez, de na-  
cionalidad española, residente en Barcelona,  
Avda. José Antonio, 512 .-

=====

La sal de tetraciclina, objeto de la presente  
invención, corresponde a la fórmula:



o sea al laurilsulfato de 4- dimetilano-1,4, 4ª, 5, 5ª,



5

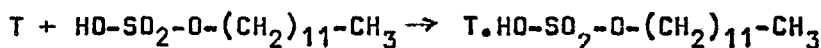
6, 11, 12<sup>a</sup>, -octahidro-3, 6, 10, 12<sup>a</sup>-pentahidroxi-6-me-  
til-1, 11-dioxo-2-naftaceno carboxiamida.

10

Esta nueva combinación se caracteriza por su  
manifiesta insolubilidad en agua; por su solubilidad  
en disolventes hidroxílicos (como alcoholes alifáticos,  
glicoles, etc.); por su carácter no cristalino, que  
produce precipitados finos, de aspecto aceitoso, al di-  
luir con agua sus soluciones; así como por su elevada  
estabilidad, debida al carácter fuertemente ácido del  
grupo laurilsulfato.

15

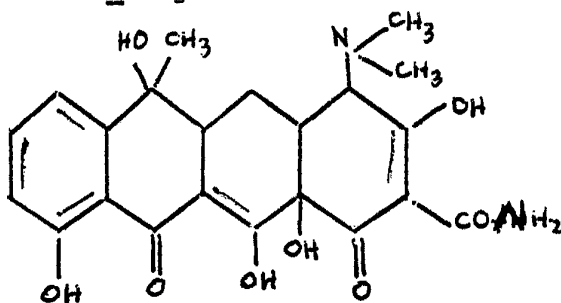
Según la presente invención, el procedimiento  
para la obtención de la citada sal insoluble de tetra-  
ciclina, consiste en hacer reaccionar la tetraciclina  
base con el laurilsulfato sódico, según el esquema si-  
guiente:



20

en donde:

I significa tetraciclina:



25

La reacción es llevada a cabo adicionando poco  
a poco la tetraciclina base, ya sea en forma sólida ya  
en forma de solución alcohólica concentrada, sobre una  
solución alcohólica o hidroalcohólica de laurilsulfato  
ácido, mantenida en constante agitación y hasta conse-  
guir la completa disolución de una cantidad de tetraci-  
clina equivalente a la cantidad de laurilsulfato ácido.  
La solución de laurilsulfato de tetraciclina así obte-



30 nida se filtra, para eliminar cualquier impureza, y se evapora a sequedad a presión reducida. El producto obtenido se tritura y seca a vacío elevado.

35 Sobre el compuesto así obtenido, cuyo grado de pureza es del 97 al 99 % puede aplicarse una ulterior purificación consistente en su disolución en un disolvente medianamente polar, tal como la acetona o el cloroformo, y precipitación mediante dilución con otro disolvente de baja polaridad, miscible con el primero, tal como el éter etílico o isopropílico.

40 Al objeto de facilitar la comprensión del procedimiento de preparación de esta nueva sustancia, se describen detalladamente, a continuación, unos ejemplos prácticos de realización:

45 Ejemplo 1.- Una cantidad de tetraciclina base equivalente a 4,444 g. (0,01 mols) de compuesto anhidro se añade lentamente y con agitación sobre una solución de 2,664 g. (0,01 mols) de laurilsulfato ácido en unos 50 ml. de alcohol etílico de 80%, hasta conseguir su completa disolución.

50 Se filtra la solución para eliminar las posibles impurezas y se evapora a sequedad a presión reducida. El residuo se tritura y se seca a vacío elevado. Se obtiene con un 98 a 99 % de rendimiento el laurilsulfato de tetraciclina, consistente en un polvo amarillo claro, soluble en alcoholes alifáticos, glicoles, acetona y dioxano, prácticamente insoluble en éter y en benceno e insoluble en agua. P.f. 128-130° C (purificado por precipitación con éter etílico de su solución acetónica).

55  $[\alpha]_D^{20} = -166,1^{\circ}$  (2% en metanol); E (1%, 1 cm) = 251,6  
60 (a 380 m $\mu$  en NH $_4$  OH 0,1N); E (1%, 1 cm) = 205,3 (a 355 m $\mu$ )



en ClH 0,1N). Espectro infrarrojo (pastilla de bromuro potásico) = máximo a 3,42 3,5, 6,22, 6,35, 6,9 y 8,2μ .

Análisis elemental:

	N	S
65 Hallado:	3,92	4,53
Calculado:	3,94	4,51

Potencia bacteriológica (por relación al clorhidrato de tetraciclina):

Método por difusión: 670, 681, 674,

70 Retencia teórica: 676.

Ejemplo 2.- Una solución de tetraciclina base equivalente a 4,444 g.(0,01 mols) de compuesto anhidro en 60 ml. de alcohol, se mezcla poco a poco y con agitación con una solución de 2,664 g. (0,01 mols) de laurilsulfato ácido en unos 50ml. de alcohol. Se filtra la nueva solución obtenida, para eliminar las posibles impurezas, y se evapora a presión reducida, prosiguiendo como en el ejemplo anterior.

75

El producto obtenido en ambos ejemplos, puede purificarse tal como se ha indicado en la parte general de la Memoria.

80

Los productos de partida utilizados en esta reacción, se pueden preparar previamente partiendo, por ejemplo, del clorhidrato de tetraciclina y del laurilsulfato sódico, como se indica a continuación:

85 2,884 g. (0,01 mols) de laurilsulfato sódico disueltos en 30 ml. de alcohol de 80 % se pasan a través de una resina intercambiadora catiónica, como Merk I o IR-120, en forma ácida activada, a una velocidad de 0,75 a 1,00 ml./min,. Se lave la columna con más alcohol de 80% hasta lograr que el eluyente no presente reacción ácida.

90 La solución hidroalcohólica obtenida se puede usar di-



95 rectamente para la reacción con la tetraciclina base. Esta se puede obtener, por ejemplo, por neutralización de una solución acuosa del clorhidrato de tetraciclina al 10 % con álcali (por ejemplo NaOH al 2%) hasta pH netro. Se filtra el precipitado obtenido, se lava con agua y se seca al vacío.

100 Queda sobreentendido que la protección que se recaba para la invención no queda limitada a los ejemplos de ejecución práctica indicados en la presente Memoria, sino que se extiende a todas aquellas formas esencialmente equivalentes de realización del procedimiento, siempre y cuando queden comprendidas dentro  
 105 de la siguiente

N O T A  
 =====

La presente Patente de Invención declara como nuevas y de exclusiva invención y aplicación para la propiedad y explotación las siguientes:

110 R E I V I N D I C A C I O N E S  
 =====

115 1ª.- "PROCEDIMIENTO PARA LA REPARACIÓN DE LAURILSULFATO DE TETRACICLINA", caracterizado porque sobre una solución alcohólica o hidroalcohólica de laurilsulfato ácido se añade lentamente y con agitación una cantidad equivalente de tetraciclina base, anhidra o no, ya sea en forma sólida ya en forma de solución alcohólica.

120 2ª.- "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE LAURILSULFATO DE TETRACICLINA", según la reivindicación anterior, caracterizado porque la solución obtenida se evapora a sequedad con ayuda de vacío.



125

130

3a.- "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE LAURILSULFATO DE TETRACICLINA", según las reivindicaciones anteriores, caracterizado por el hecho de aplicar o no al compuesto obtenido una ulterior purificación consistente en una disolución del producto en cloroformo o acetona (u otro disolvente de polaridad análoga), seguida de precipitación por dilución con éter etílico o isopropílico (u otro disolvente con polaridad análoga).

4a.- "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE LAURILSULFATO DE TETRACICLINA".

Todo tal y como queda descrito y reivindicado en la Memoria descriptiva que antecede, y que consta de 6 hojas foliadas y mecanografías por una sola de sus caras, debidamente numeradas.

Madrid, 8 de Febrero de 1.966.-

MORSE C. S.A.  
S.R.