

322772

322772

8 FEB



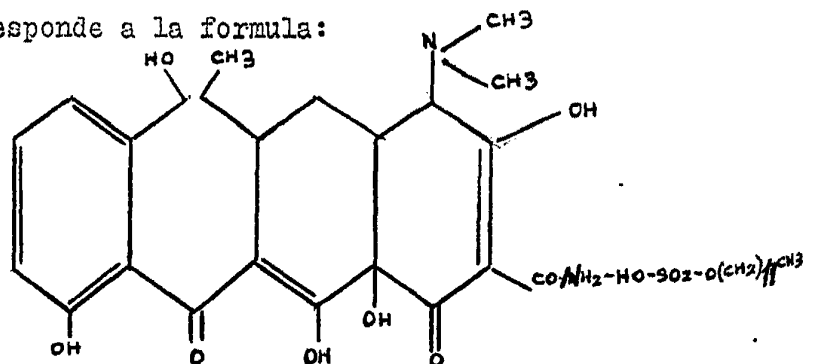
MEMORIA DESCRIPTIVA  
 =====

Correspondiente a una Patente de Invención, por 20 años para todo el territorio español y protectorados, por:  
 "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE LEURILSULFATO DE TETRACICLINA".

A favor de: Don Conrado Folch Vazquez, de nacionalidad española, residente en BARCELONA, Avda. de Jose Antonio nº 512, y cuyo inventor es el propio solicitante.

=====:

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



o sea al laurilsulfato de 4-dimetilamino-1, 4, 4a, 5, 5a, 6, 11, 12a-octahidro-3, 6, 10,12a-pentahidroxi-6-metil-1  
 5 11-dioxo-2-naftaceno carboxiamida.

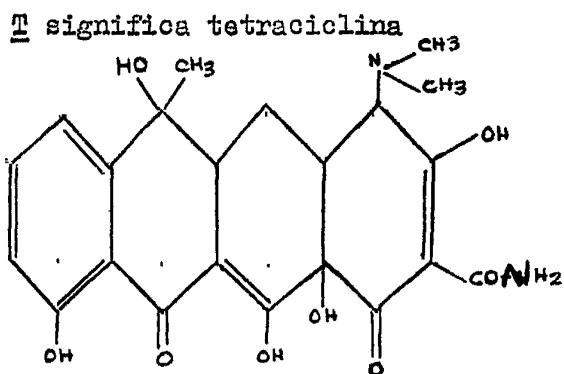
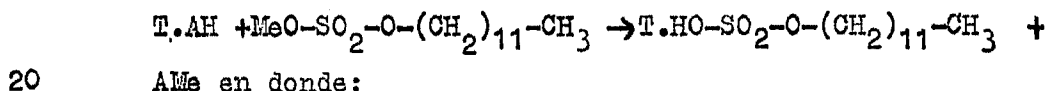
Esta nueva combinación se caracteriza por su manifestai

322772



insolubilidad en agua; por su solubilidad en disolventes hidroxilicos (como alcoholes alifaticos, glicoles, etc.); por su caracter no cristalino, que produce precipitados finos, de aspecto aceitoso, al diluir con agua sus soluciones; así como por su elevada estabilidad, debida al caracter fuertemente acido del grupo laurilsulfato.

Según la presente invención, el procedimiento para la obtención de la citada sal insoluble de tetraciclina, consiste en hacer reaccionar una sal de tetraciclina soluble en agua, por ejemplo, el clorhidrato de tetraciclina, con un laurilsulfato tambien soluble en agua, por ejemplo, el laurilsulfato sodico, según el esquema siguiente:



A significa anión, por ejemplo,  $Cl^-$ ,  $SO_4^{=}$ , etc.

Me significa metal, por ejemplo  $Na^+$ ,  $K^+$ , etc.

La reacción se lleva a cabo utilizando disoluciones acuosas diluidas de ambas sustancias de partida, que se mezclan, ya sea adicionandolas ambas sijultaneamente y lentamente sobre un volumen grande de agua sometida a intensa agitación, ya sea añadiendo una de ellas lentamente sobre la otra, ambas en solución, manteniendo una energica agitación.

La reacción tiene lugar a temperatura ambiente y en to-

322772



do caso, a temperatura moderada, no superior a 40 o 50° C.

El precipitado que se forma al mezclar de un modo ú -  
otro las dos soluciones, consistente en laurilsulfato de -  
35 tetraciclina, se aísla luego por filtración en laurilsulfa  
to de tetraciclina, se aísla luego por filtración, se lava  
repetidas veces, y la masa formada, que retiene agua se di  
suelven en un disolvente adecuado, capaz de eliminar el agua  
azeotropicamente, como por ejemplo alcohol o isopropanol.  
40 Se filtra para eliminar cualquier impureza y finalmente se  
evapora todo el disolvente a vacío elevado.

Sobre el producto así obtenido, cuyo grado de pureza  
es del 97 al 99% y solo contiene como impurezas pequeñas  
cantidades de la sal de tetraciclina utilizada (T.AH), del  
45 laurilsulfato utilizado (MeO-SO<sub>2</sub>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>11</sub>-CH<sub>3</sub>, de la sal  
formada (AMe), así como restos de disolvente, puede apli-  
carse una ulterior purificación. Esta purificación se ob-  
tiene por disolución en un disolvente medianamente polar,  
tal como la acetona o el cloroformo, y precipitación me-  
50 diante dilución con otro disolvente de baja polaridad,  
miscible con el primero, tal como éter etílico o isopropi-  
lico.

Al objeto de facilitar la comprensión del procedimien  
to de preparación de esta nueva sustancia, se describen de  
55 talladamente, a continuación, unos ejemplos prácticos de  
realización.

Ejemplo 1 - Sobre 800 ml. de agua destilada sometida  
a intensa agitación se añaden simultáneamente, en chorro  
fino, dos disoluciones conteniendo la una 48,09 g. (0,1 mols)  
60 de clorhidrato de tetraciclina disueltos en 400 ml. de -  
agua y la otra conteniendo 28,8 g. (0,1 mols) de laurilsul-  
fato sódico disueltos en 400 ml. de agua.

Después de la adición, se prolonga la agitación de me-  
dia a una hora. Se deja sedimentar el precipitado produ-

322772



65 cido, que se deposita en forma de copos ligeros, Se separa  
 por decantación el líquido que sobrenada, se lava el pre-  
 cipitado mediante 300 ml. de agua y agitación, se deja se-  
 dimentar de nuevo, se vuelve a decantar el líquido y se  
 filtra el precipitado sobre tela fina. La masa es comprimi-  
 70 da y lavada con agua sobre filtro. Se disuelve en 400 ml.  
 de alcohol, se filtra, para separar las impurezas, y se -  
 elimina la mayor parte del disolvente por evaporación a  
 presión reducida. Se separa la masa formada, se seca a va-  
 cío elevado y se tritura hasta polvo fino.

75 Se obtiene así 67,5 g. (95% de rendimiento) de de lau-  
 rilsulfato de tetraciclina, polvo amarillo claro, soluble  
 en alcoholes alifáticos, glicoles, acetona y dioxano, prác-  
 ticamente insoluble al éter y benceno e insoluble en agua.

P.f. 128-130° C. (purificado por disolución en acetona  
 o cloroformo y precipitación con éter etílico);  $[\alpha]_D^{20} =$   
 80 - 166,12 (2% en metanol); E(1%, 1cm.) = 251,6 ( a 380 mμ,  
 en NH<sub>4</sub>OH 0,1N); E (1%, 1cm.) = 205,3 (a 355 mμ, en ClH  
 0,1N). Espectro infrarrojo (pastilla de bromuro potásico):  
 máximo a 3,42, 3,5, 5,22, 6,35, 6,9, y 8,2 μ.

85 Análisis elemental:

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

Potencia bacteriológica (por relación al clorhidrato  
 90 de tetraciclina) =

Método por difusión: 672, 668, 666, 674.

Potencia teórica: 676.

Ejemplo 2 Una solución de 48,09 g. (0,1 mols) de clor-  
 hidrato de tetraciclina en 400 ml. de agua, se añade lenta-  
 95 mente sobre otra solución conteniendo 28,8 g. (0,1 mols)  
 de laurilsulfato sódico en unos dos litros de agua, mante-



322772



130      caracterizado porque la reacción entre la sal de tetraci-  
          clina y el laurilsulfato se lleva a cabo por mezcla de  
          las soluciones acuosas diluidas en ambas sustancias, ya  
          sea añadiendo ambas simultaneas y lentamente sobre una  
          cantidad grande de agua mantenida en constante agitación,  
          ya sea añadiendo una de las soluciones sobre la otra, -  
          lentamente y con agitación, operando en ambos casos a -  
135      temperaturas ambiente, o en todo caso, no superior a 40  
          o 50° C.

          3ª.- Un procedimiento para la preparación de Lauril-  
          sulfato de Tetraciclina, según las reivindicaciones an-  
          teriores, caracterizado porque el precipitado obtenido  
140      se deja sedimentar, se lava por decantación con agua, se  
          filtra, se disuelve, por ejemplo, en alcohol y se obtiene  
          finalmente en forma seca por eliminación del disolvente  
          a vacío elevado.

          4ª.- Un procedimiento para la preparación de Lauril-  
          sulfato de Tetraciclina, según las reivindicaciones ante-  
145      rioras, caracterizado porque la sal soluble de tetracicli-  
          na empleada consiste en el dihidrato de tetraciclina.

          5ª.- Un procedimiento para la preparación de Lauril-  
          sulfato de Tetraciclina, según las reivindicaciones an-  
150      teriores, caracterizado porque el laurilsulfato empleado  
          es el laurilsulfato sódico.

          6ª .- Un procedimiento para la preparación de Lauril-  
          sulfato de Tetraciclina, según las reivindicaciones an-  
155      teriores, caracterizado por el hecho de aplicar o no al  
          compuesto obtenido, una ulterior purificación consisten-  
          te en una disolución del producto en cloroformo o acetona  
          (u otro disolvente de polaridad análoga) seguida de pre-  
          cipitación por dilución con éter etílico o isopropílico  
          (u otro disolvente con polaridad análoga).



322772

160

7ª.- UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE LAURIL-SULFATO DE TETRACICLINA.

Todo ello tal y como se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva, que consta de siete hojas - debidamente mecanografiadas por una sola de sus caras, numeradas.

Madrid, 8 de Febrero de 1.966

SCIENTE CCHOR