



18
355455

P A T E N T E
D E
I N T R O D U C C I Ó N

a favor de LABORATORIOS HOSBON, S. A., entidad española,
domiciliada en Barcelona, Avenida José Antonio, 512, por
"PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCIÓN DE ÁCIDO ÚSNICO".

- . -

MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención se refiere al aislamiento del ácido úsnico a partir de sus fuentes naturales, y tiene entre sus objetos el de proveer un procedimiento para aislar ácido úsnico de sus fuentes naturales, especialmente el musgo español de California o Ramalina reticulata. Otros objetos aparecerán de la descripción del invento.

El ácido úsnico es un compuesto que tiene actividad antibiótica contra cierto número de organismos patógenos que incluyen el Mycobacterium tuberculosis hominis. Es una substancia cristalina amarilla de punto de fusión 195-196°C



y tiene la fórmula empírica $C_{18}H_{16}O_7$.

5. Una buena fuente de ácido úsnico es el musgo español de California *Ramalina reticulata*, un líquen de la familia *Usneaceae* que crece como un epífita a lo largo de la costa occidental de Norteamérica, desde California a Alaska. Esta planta no está relacionada en modo alguno con el musgo español de los estados sudorientales, que es una planta de semilla, de la familia *Bromeliaceae*.

10. Un procedimiento conocido para aislar el ácido úsnico implica el extraer el musgo español de California con acetona o una mezcla de acetona y alcohol, evagorar la solución para precipitar el ácido úsnico bruto y purificar luego el producto cristalizando a partir de acetona por cuatro o cinco veces. Este procedimiento es tedioso a causa de las repetidas recristalizaciones; requiere el manejo de grandes volúmenes de acetona para recuperar pequeñas cantidades de ácido úsnico disuelto en los licores madre después de cada cristalización. Además, algunas cosechas de musgo, según su madurez, condiciones del suelo, clima, localidad donde ha crecido, y posiblemente otros factores, contienen grandes cantidades de un material amorfo, blanco e inerte, que es un producto de condensación del ácido beta-hidroxibutírico. Es virtualmente imposible separar este material del ácido úsnico por recristalización a partir de acetona, ya que tiene prácticamente las mismas características de solubilidad con respecto de esta última que el propio ácido úsnico. Así, en cada etapa de cristalización, los cristales de ácido úsnico que se separan se en

15.

20.

25.



cuentran contaminados por el material amorfo precipitado.

Se han encontrado ahora que el ácido úsnico puede ser aislado mediante una técnica simplificada y mejorada.

5. Para este fin el musgo es extraído con acetona o una mezcla de acetona y alcohol, y el extracto es evaporado para precipitar el ácido úsnico bruto. Este precipitado bruto es lavado con un alcohol hidrosoluble y luego con un disolvente hidrocarburo alifático, siendo el precipitado purificado, cristalizado a partir de acetona para dar un producto puro con gran rendimiento. Los lavados con alcohol y disolvente hidrocarburo alifático tienen la finalidad de eliminar el material amorfo, blanco e inerte mencionado anteriormente, los esteroides y los materiales coloreados y resinosos que están asociados con el precipitado de ácido úsnico bruto.
- 10.

15. El ejemplo siguiente establece el procedimiento de la invención en el caso de ser aplicado a materiales específicos y bajo condiciones específicas. Se sobreentiende de que este ejemplo es facilitado únicamente a título de ilustración y que no es limitativo.

20. E J E M P L O

- (a) Extracción de musgo con acetona.- Se extrae 90 kg de musgo español de California con un contenido de aproximadamente 20% de humedad, con un peso igual de acetona en un recipiente de acero inoxidable. El extracto, que es verde a la luz transmitida y marrón rojizo a la luz reflejada, es concentrado por evaporación, a una temperatura de 40°C y una presión de 507 mm de mercurio. La evaporación es continuada hasta que aparece un precipitado en el
- 25.



líquido, siendo el volumen de este último reducido a aproximadamente la cuarta parte del original. Entonces el líquido es dejado enfriar hasta la temperatura ambiente, y luego es filtrado, con lo que se obtiene 0,454 kg de ácido úsnico bruto como masa resinosa marrón.

5.

(b) Lavado de ácido úsnico impuro con metanol.-

El ácido úsnico bruto procedente de la etapa (a) es añadido a 15 litros de metanol y la mezcla es hervida durante unos pocos minutos. El líquido es dejado enfriar ligeramente y luego es filtrado.

10.

(c) Lavado de ácido úsnico impuro con éter de petróleo.- El material insoluble de la etapa (b) es macerado con 1 litro de éter de petróleo y la fase insoluble es separada por filtración. Este proceso es repetido otras tres veces.

15.

(d) Cristalización de ácido úsnico a partir de acetona.- El material insoluble de la etapa (c) es disuelto en acetona hirviente. La solución es filtrada mientras está caliente, se adiciona un 10% de etanol, y la solución es dejada enfriar hasta temperatura ambiente. Los cristales de ácido úsnico precipitados son separados por filtración.

20.

El licor madre de la cristalización es sometido a evaporación para eliminar la mayor parte del disolvente y luego enfriado a temperatura ambiente. El material precipitado es separado por filtración y lavado, primero con éter de petróleo y luego con metanol. El precipitado purificado es disuelto entonces en acetona caliente, filtrado

25.



en caliente, y con adición de 10% de etanol, la solución es dejada enfriar, con lo cual se separa una segunda cosecha de cristales de ácido úsnico que son retirados por filtración.

5. Las dos cosechas de cristales de ácido úsnico tienen un peso total de 73 g y se presentan en forma de cristales amarillos que tienen un punto de fusión de 190-194°C.

10. En la parte (a) del ejemplo anterior es preferible extraer el musgo a temperatura ambiente por razones de seguridad, aunque también es posible utilizar acetona caliente, en cuyo caso es necesaria en menor cantidad, ya que el ácido úsnico es más soluble en la acetona caliente que en la fría. Es preferible emplear la propia acetona como agente de extracción, ya que el ácido úsnico es perfectamente soluble en este disolvente, y, además, la recuperación de la acetona es más sencilla que en el caso de una mezcla de disolventes. Si se desea se puede emplear una mezcla de acetona y alcohol, por ejemplo una mezcla de 2 volúmenes de acetona y 1 volumen de alcohol. La extracción puede ser realizada de muchas maneras diferentes; por ejemplo mediante tratamiento por lotes, por tratamiento continuo o por la combinación de ambos sistemas. Un método eficaz de proceder es el colocar el musgo en varios recipientes y hacer circular el disolvente a través de ellos, siendo el circuito dispuesto de tal manera que el disolvente fresco entre en contacto con lotes de musgo que ya han sido extraídos parcialmente, mientras que el disolven
- 15.
- 20.
- 25.

18 JUL



- te substancialmente saturado es puesto en contacto con cargas frescas de musgo. De esta manera se disminuye al máximo la cantidad de disolvente utilizado, mediante una eficaz extracción a contracorriente del musgo. Otro método
5. que se puede aplicar consiste en conducir el musgo a través de una cuba mediante un tornillo de Arquímedes o una correa perforada y provista de aletas, mientras que el disolvente es hecho circular a través de la cuba en sentido de contra corriente con respecto del flujo del musgo. Una vez obtenido el extracto de ácido úsnico es necesario obtener el
10. ácido úsnico en el estado sólido, lo cual se consigue fácilmente por evaporación del extracto hasta que precipita el ácido úsnico. Esta evaporación es realizada preferiblemente bajo presión reducida, de forma que tiene lugar a
15. baja temperatura, aunque el empleo de vacío no es esencial y esta operación puede ser realizada bajo presión atmosférica.

- En la parte (b) del ejemplo, la finalidad de lavar el precipitado de ácido úsnico bruto con metanol es,
20. principalmente, eliminar el material amorfo, blanco e inerte y los materiales resinosos de coloración oscura. Es preferible llevar a cabo esta extracción a aproximadamente el punto de ebullición del metanol, ya que estas impurezas son más solubles a esta temperatura. La proporción de metanol a ácido úsnico bruto no es crítica; generalmente, se emplea un gran exceso de metanol para asegurar la eliminación de todas las impurezas solubles en
25. este agente. Aunque el metanol es el disolvente preferido



para esta operación, se pueden emplear otros alcoholes hidrosolubles, por ejemplo etanol, propanol, isopropanol y así sucesivamente.

- En la parte (c) del ejemplo, la finalidad de lavar el ácido úsnico bruto con un disolvente hidrocarburo alifático es eliminar los esteroides, materiales resinosos de coloración oscura y otras impurezas coloreadas. Aunque el éter de petróleo es el disolvente preferido, se pueden utilizar muchos otros hidrocarburos alifáticos normalmente líquidos, por ejemplo gasolina, bencina, disolvente Stoddard, nafta de petróleo, hexanos, octanos, etc.
5. lavar el ácido úsnico bruto con un disolvente hidrocarburo alifático es eliminar los esteroides, materiales resinosos de coloración oscura y otras impurezas coloreadas. Aunque el éter de petróleo es el disolvente preferido, se pueden utilizar muchos otros hidrocarburos alifáticos normalmente líquidos, por ejemplo gasolina, bencina, disolvente Stoddard, nafta de petróleo, hexanos, octanos, etc.
10. lavar el ácido úsnico bruto con un disolvente hidrocarburo alifático es eliminar los esteroides, materiales resinosos de coloración oscura y otras impurezas coloreadas. Aunque el éter de petróleo es el disolvente preferido, se pueden utilizar muchos otros hidrocarburos alifáticos normalmente líquidos, por ejemplo gasolina, bencina, disolvente Stoddard, nafta de petróleo, hexanos, octanos, etc.

- En la parte (d) del ejemplo se añade etanol a la acetona para reducir la solubilidad del ácido úsnico y favorecer la cristalización del mismo. Aunque se prefiere el etanol para esta finalidad, se pueden emplear otros alcoholes hidrosolubles, por ejemplo metanol, propanol, isopropanol y así sucesivamente. En general la cantidad de alcohol ha de estar comprendida entre aproximadamente 5% y aproximadamente 20%, basados en la cantidad de acetona.
15. En la parte (d) del ejemplo se añade etanol a la acetona para reducir la solubilidad del ácido úsnico y favorecer la cristalización del mismo. Aunque se prefiere el etanol para esta finalidad, se pueden emplear otros alcoholes hidrosolubles, por ejemplo metanol, propanol, isopropanol y así sucesivamente. En general la cantidad de alcohol ha de estar comprendida entre aproximadamente 5% y aproximadamente 20%, basados en la cantidad de acetona.
20. A fin de obtener un elevado rendimiento de ácido úsnico, se prefiere evaporar el licor madre obtenido después de la primera cristalización. El ácido úsnico bruto que se precipita entonces es lavado como en las etapas (b) y (c) para eliminar las impurezas, lo cual se prefiere hacer primero con el disolvente hidrocarburo alifático y luego con el alcohol hidrosoluble. El ácido úsnico obtenido de esta manera es recristalizado entonces como en el primer caso.
25. A fin de obtener un elevado rendimiento de ácido úsnico, se prefiere evaporar el licor madre obtenido después de la primera cristalización. El ácido úsnico bruto que se precipita entonces es lavado como en las etapas (b) y (c) para eliminar las impurezas, lo cual se prefiere hacer primero con el disolvente hidrocarburo alifático y luego con el alcohol hidrosoluble. El ácido úsnico obtenido de esta manera es recristalizado entonces como en el primer caso.



Serán independientes del alcance de la invención, los detalles y características auxiliares, tales como los medios y aparatos empleados para la puesta en práctica del procedimiento, por quedar todo ello comprendido dentro del espíritu de las siguientes reivindicaciones.

- . -

N O T A

Se reivindica como objeto de esta patente de

Introducción:

10. 1. Procedimiento para la obtención de ácido úsnico, caracterizado por el hecho de extraer ciertas especies de musgo con acetona, concentrar el extracto acetónico para precipitar el ácido úsnico bruto, lavar el precipitado con un alcohol hidrosoluble y luego con un disolvente hidrocarburo alifático para disolver y eliminar las impurezas del mismo, cristalizando finalmente el ácido úsnico a partir de solución en acetona.
15. 2. Procedimiento para la obtención de ácido úsnico, según la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de utilizar como materia de partida, musgo española de California.
20. 3. Procedimiento para la obtención de ácido úsnico, según las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado por el hecho de que el alcohol hidrosoluble es metanol.
4. Procedimiento para la obtención de ácido úsnico, según las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado por

18 JUN.



el hecho de que disolvente hidrocarburo alifático es éter de petróleo.

5. Procedimiento para la obtención de ácido úsnico, según las reivindicaciones 1, 2 y 4, caracterizado por el hecho de que el material insoluble en éter de petróleo es disuelto en acetona caliente con adición de alcohol, y la solución es enfriada para precipitar los cristales de ácido úsnico.

10. 6. Procedimiento para la obtención de ácido úsnico, según las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado por el hecho de que el ácido úsnico bruto es lavado con metanol hirviente, el material de ácido úsnico insoluble es tratado con éter de petróleo y disuelto en una mezcla, caliente de acetona y 5-20% de alcohol hidrosoluble, evaporando y enfriando para precipitar el ácido úsnico purificado.

15. 7. Procedimiento para la obtención de ácido úsnico.

La presente memoria consta de nueve hojas foliadas escritas a máquina por una sola cara.

Barcelona, 18 de junio de 1968.

LABORATORIOS HOSBON, S. A.

p.a.

I. ONTI

P.P.