

373324



373324

SECCION TECNICA
CLASIFICACION I. P. C.
CLASE <u>A61</u>
SUSCLASE <u>B</u>

MEMORIA DESCRIPTIVA
 DE UNA
 PATENTE DE INVENCION

Por VEINTE AÑOS, a favor de Laboratorio Pro-Ter, S.p.A., de nacionalidad italiana, con domicilio en Italia, Vía Lambro, núm. 38, por:

5. "PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE SALES ERITROMICINAY SUS DERIVADOS, DIRECTAMENTE A PARTIR DE LOS CALDOS DE FERMENTACION."

10. La presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de sales eritromicina o de sus derivados de interes terapéutico y en general de lauril sulfato de propionil eritromicina, directamente a partir del caldo de fermentación.

Normalmente, las sales de eritromicina y sus derivados se preparan a partir de la eritromicina base que es aislada del caldo de fermentación por medio de una extracción por disolventes apropiados no mezclables con agua y a conti-



nuación se purifica por una nueva extracción por medio de soluciones acuosas tamponadas y una nueva puesta en solución en un disolvente.

15. En el disolvente rico en eritromicina que así se obtiene, se hace cristalizar el antibiótico después de concentración previa apropiada de la solución a baja temperatura.

20. Por medio del procedimiento, objeto de la presente invención, se evita el aislamiento del antibiótico en forma de base y se obtiene directamente las sales con una ventaja económica evidente y a un aumento subsiguiente de los rendimientos.

25. La originalidad del procedimiento según la presente invención reside en el hecho de que las sales eritromicina o de sus derivados están preparadas en el estado de pureza requerido para el uso farmacéutico, directamente a partir del caldo de fermentación sin aislar previamente la eritromicina base tal como se efectúa habitualmente.

30. Según el procedimiento de la invención, el caldo de fermentación se filtra en un filtro rotativo por medio de un soporte filtrante apropiado con la finalidad de eliminar el micelio y las otras sustancias insolubles que se presentan en el caldo de fermentación.

35. Una parte del filtrado obtenido se extrae a un PH alcalino comprendido entre 8 y 10 por disolvente (por ejemplo el acetato de butilo) utilizado a razón de 15-20% con relación al volumen del caldo de fermentación.

40. El acetato de butilo rico con una concentración en antibiótico de aproximadamente 5 veces superior al de caldo de fermentación de partida, se utiliza para extraer la segunda parte del caldo de fermentación filtrado obteniendo así un acetato de butilo que tiene una concentración en antibiótico aproximadamente diez veces superior a la del



caldo de partida.

45. En algunos casos, es conveniente utilizar el disolvente anteriormente citado y rico para extraer otro caldo filtrado con el fin de obtener una concentración final del antibiótico en el disolvente quince veces superior a la del caldo de partida.

50. En el acetato de butilo rico así obtenido se precipitan las diversas sales actuando como se describe con más detalle en los ejemplos siguientes. En el caso en el que se verifique, paratipos especiales de caldos de fermentación ó condiciones particulares de fermentación, que la presencia de metabolitos liposolubles impide una precipitación regular de las sales en estado puro, conviene extraer el antibiótico del disolvente rico de primera extracción por medio de una solución acuosa tamponada con ph comprendido entre cinco y seis y extraer a continuación de nuevo el tampón por medio de un disolvente de **ph** alcalino.

60. A partir de la solución así obtenida se puede proceder directamente a la preparación de las diversas sales.

Los ejemplos no limitativos siguientes describen la invención con más detalle.

Ejemplo 1º.-

PREPARACION DE LAURIL-SULFATO DE PROPIONIL-ERITROMICINA

65. Se extraen diez litros de caldo de fermentación filtrada con una actividad de 3100/ml por medio de 2.000 ml. de acetato de butilo a una Ph 9,8-9,9.

El disolvente rico con una actividad de 14.700/ml. se utiliza para extraer otra cantidad de diez litros de caldo de fermentación filtrado a un Ph 9,8-9,9.

70. Se deja que las dos fases se separen. El disolvente rico con una actividad de 29.000/ml, se deshidrata por medio del sulfato de sodio nahidro, se filtra y se agrega anhídrido propiónico a razón de 25% con relación al



antibiótico y se mantiene durante cinco horas bajo agitación a la temperatura del ambiente.

75. Después de este periodo de tiempo se agregan 2.000 ml. de una solución acuosa de lauril sulfato de sodio, a razón de 45% con relación al antibiótico; se enfria a 10-15° C. aproximadamente y se mantiene bajo agitación, a esta temperatura durante una noche.

80. El lauril-sulfato del ester propiónico de eritromicina precipitada en forma de cristales blancos se recoge por filtración, se lava con agua y se seca en vacío a una temperatura de no superior a 55°.

Se obtienen 8 gr. de un producto que tiene una actividad biológica de 650 mg/g con un rendimiento igual o aproximadamente 85-87%.

85. EJEMPLO 2º.-

PREPARACION DE SULFAMATO DE ERITROMICINA

Se extraen diez litros de caldo de fermentación filtrado con una actividad de 2.900/ml como se describe en el ejemplo 1 por medio de 2.000 ml de acetato de butilo.

90. El acetato de butilo rico con una actividad de 14.000 ml aproximadamente se utiliza para extraer una cantidad ulterior de diez litros de caldo de fermentación filtrada.

95. El acetato de butilo se separa y deshidrata sobre sulfato de sodio anhidro y a continuación se agrega ácido sulfámico en solución hidro-alcohólica a razón de 15% con relación al antibiótico.

100. Se deja bajo algún tiempo bajo agitación y a continuación se filtra el sulfamato de eritromicina precipitado, se lava con acetona y se seca en vacío a una temperatura no superior a 45° C. Se obtienen 6 gr. de un producto que tienen una actividad biológica de 820 mg/g con



un rendimiento de 85-90%.

EJEMPLO 3º.-

PREPARACION de Lactato de Eritromicina.

105. Se utilizan 2.000 ml de acetato de butilo rico, obtenido como se describe en el ejemplo 2º con una actividad de 28.500/ml para extraer diez litros de caldo filtrado con una actividad de 2.900/ml.

110. Se deja que las dos fases se separen, se separa el acetato de butilo rico, con una actividad de 41.000/ml, y no deshidratado, en sulfato de sodio anhidro; se filtra y se agrega lentamente una solución al 30% de ácido láctico en el acetato de butilo hasta conseguir un Ph de 5,1. Se mantiene bajo agitación durante algún tiempo y se filtra el lactato de eritromicina precipitado en forma de cristales blancos.

115. Se seca en vacío a una temperatura no superior a 55º C. El rendimiento es practicamente el rendimiento teórico.

EJEMPLO 4º.-

PREPARACION DE TIOCINATO DE ERITROMICINA

120. A 2.000 ml. de extracto de acetato de butilo rico con una actividad de aproximadamente 40.000/ml obtenido como se ha descrito en el ejemplo 3º se agrega 1,6 moles de tiocinato de sodio (en solución acuosa al 20%) por mol de eritromicina.

Se neutraliza con ácido acético diluido y se agita durante algún tiempo.

Se filtra el tiocinato de eritromicina precipitada se lava con agua y se seca a baja temperatura en vacío.

Se obtiene el tiocinato de eritromicina practicamente con un rendimiento teórico.



REIVINDICACIONES

125. PRIMERA.- PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE SALES DE ERITROMICINA Y SUS DERIVADOS, DIRECTAMENTE A PARTIR DE LOS CALDOS DE FERMENTACION, caracterizado porque el hecho de que las sales de eritromicina o de sus derivados se obtienen directamente a partir del caldo de fermentacion por extracción de este caldo por medio de un disolvente apropiado y precipitación después de salificación y esterificación eventual.
130. SEGUNDA.- PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE SALES DE ERITROMICINA Y SUS DERIVADOS, DIRECTAMENTE A PARTIR DE LOS CALDOS DE FERMENTACION, según la reivindicación anterior, caracterizado por el hecho de que se prepara el lauril-sulfato de propionil eritromicina por extracción del caldo de cultivo por medio de un disolvente apropiado, deshidratación de la solución obtenida, formación del ester propiónico y tratamiento del ester propiónico por medio de un lauril sulfato alcalino.
135. TERCERA.- PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE SALES DE ERITROMICINA Y SUS DERIVADOS DIRECTAMENTE A PARTIR DE LOS CALDOS DE FERMENTACION, según las reivindicaciones anteriores caracterizado por el hecho de que la extracción de la eritromicina del caldo de fermentación se efectua por medio de un porcentaje de solvente reducido hasta el 30% con relación a la cantidad normalmente utilizada.
140. CUARTA.- PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE SALES DE ERITROMICINA Y SUS DERIVADOS DIRECTAMENTE A PARTIR DE LOS CALDOS DE FERMENTACION, según las reivindicaciones anteriores, caracterizado por el hecho de que se obtinen sales de eritromicina y de sus derivados de interés terapéutico.
- 145.
- 150.



155. QUINTA.- PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE SALES ERITROMI-
CINA Y SUS DERIVADOS, DIRECTAMENTE A PARTIR DE LOS CAL-
DOS DE FERMENTACION, según las reivindicaciones anterio-
res caracterizado por el hecho de que se obtienen sales
de eritromicina en estado puro utilizable en terapéutica
160. directamente a partir de los caldos de fermentación.

165. SEXTA.- PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE SALES DE ERITRO-
MICINA Y SUS DERIVADOS, DIRECTAMENTE A PARTIR DE LOS CAL-
DOS DE FERMENTACION, según las reivindicaciones anterio-
res caracterizado por el hecho de que se utiliza el ace-
tato de butilo como disolvente de extracción.

170. SEPTIMA.- PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE SALES DE ERI-
TROMICINA Y SUS DERIVADOS, DIRECTAMENTE A PARTIR DE LAS
CALDOS DE FERMENTACION, según las reivindicaciones ante-
riores, caracterizado por el hecho de que se somete el
extracto orgánico obtenido por la primera obtención a una
extracción por medio de una solución acuosa tamponada y
se extrae a continuación el tampón por medio de un disol-
vente apropiado.
175.

180. OCTAVA.- PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE SALES DE ERITRO-
MICINA Y SUS DERIVADOS, DIRECTAMENTE A PARTIR DE LOS CAL-
DOS DE FERMENTACION, según las reivindicaciones anterio-
res productos resultantes de la aplicación del procedimien-
to según una o varias de las reivindicaciones primera a
septima.



185.

NOVENA.- PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE SALES DE TRI-
TROMICINA Y SUS DERIVADOS DIRECTAMENTE A PARTIR DE LOS
CALDOS DE FERMENTACION.

Todo tal y como se describe en la presente me-
moria, que consta de 8 hojas, foliadas y mecanografiadas
por una sola de sus caras.

Madrid á

7 NOV. 1969

P.A.
OFICINA TECNICA
FRANCO FLORES