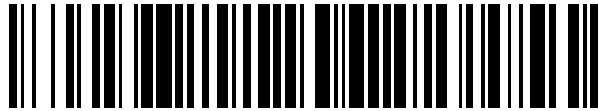


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 423 795**

51 Int. Cl.:

C07H 17/08 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.10.2009 E 09822979 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.05.2013 EP 2341056**

54 Título: **Procedimiento de cristalización de eritromicina**

30 Prioridad:

29.10.2008 CN 200810225310

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

24.09.2013

73 Titular/es:

**SUNSHINE LAKE PHARMA CO., LTD (100.0%)
Northern Industrial Area Songshan Lake
Dongguan
Guangdong 523000, CN**

72 Inventor/es:

**MA, XIAOPING y
SONG, LUNING**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 423 795 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

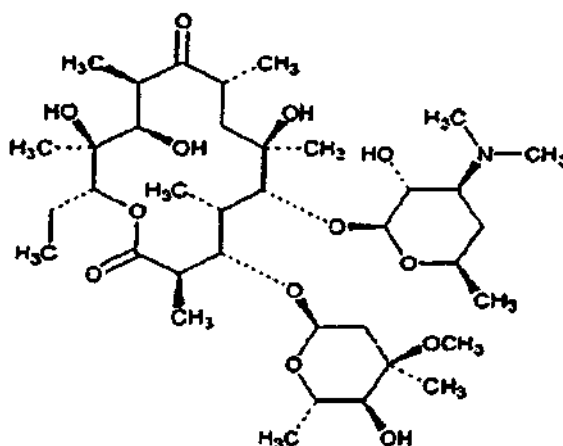
Procedimiento de cristalización de eritromicina

Campo de la invención

La presente invención se refiere a un procedimiento para la recristalización de eritromicina.

5 **Antecedentes de la invención**

La eritromicina, $C_{37}H_{67}NO_{13}$, peso molecular de 733,94, es un antibiótico con un anillo macrólido de 14 miembros. Tiene un espectro antimicrobiano similar o ligeramente más amplio que el de la penicilina, y tiene un fuerte efecto antibacteriano frente a bacterias G +. Puede usarse como material de partida para la preparación de material que contenga eritromicina, o como material de partida para la preparación de derivados de eritromicina.



10

El documento CN1513864A desvela un procedimiento de recristalización dinámica para la preparación de eritromicina a partir de una sal de eritromicina, que usa acetona y agua como disolventes. La cantidad de eritromicina A en el producto formado es menor del 93 %. La cantidad de agua en los cristales de eritromicina es mayor del 3,5 %. El título microbiológico de los cristales de eritromicina es menor de 930 μ /mg.

15 El documento RO 99 792 B1 (INST DE CERCETARI CHIMICO FARMA) del 29 de junio 1990 desvela un procedimiento para la cristalización de eritromicina que se disuelve en diclorometano en condiciones alcalinas.

La presente invención usa un nuevo disolvente para obtener eritromicina con una mejor calidad. La cantidad de eritromicina A en los cristales de eritromicina (procedimiento de detección mediante HPLC) es mayor del 94,5 %. La cantidad de diclorometano en los cristales de eritromicina es menor de 600 ppm. La cantidad de agua en los cristales de eritromicina es menor del 2,5 %. El título microbiológico de los cristales de eritromicina es mayor de 940 μ /mg.

20

Descripciones de la invención

El fin de la presente invención es proporcionar un procedimiento de recristalización de eritromicina que sea capaz de formar un producto con una mayor cantidad de eritromicina A.

25 Para conseguir el fin de la presente invención, el procedimiento para la recristalización de eritromicina de la presente invención comprende las etapas:

1) en primer lugar, disolver eritromicina o una sal de eritromicina en diclorometano o una mezcla disolvente que comprende diclorometano en condiciones alcalinas para formar una solución de eritromicina;

30 2) después, enfriar la solución de eritromicina gradualmente desde 37 °C hasta -5 °C para formar una suspensión de cristales de eritromicina;

3) después, separar los cristales de eritromicina de la suspensión;

4) y finalmente lavar y secar los cristales.

en el que la sal de eritromicina puede ser tiocianato de eritromicina o lactato de eritromicina.

35 La mezcla disolvente que comprende diclorometano puede comprender adicionalmente uno cualquiera de etanol, acetona, acetato de etilo o acetato de butilo, u otros alcoholes, cetonas o ésteres similares. El contenido en volumen

de diclorometano en la mezcla disolvente es del 60 al 100 %.

La condición alcalina se refiere a que el pH de la solución de eritromicina es de 8,6 - 12.

La cantidad de eritromicina A en la solución de eritromicina es del 4 al 20 %, preferentemente del 14 al 16 %.

5 La temperatura se enfría gradualmente desde 37 °C hasta -5 °C a una velocidad de enfriamiento de 1 a 10 °C por hora, para un periodo de tiempo de recristalización desde 2 hasta 36 horas. Preferentemente, la temperatura de la solución de eritromicina se mantiene a 23 - 28 °C durante entre 1 y 10 horas durante el enfriamiento gradual.

La etapa de separación puede realizarse mediante el equipo usado habitualmente en la técnica, tal como centrifugas, equipo de filtración y similares.

10 Los cristales de eritromicina separados mediante centrifugación puede lavarse con un disolvente orgánico o agua pura, y el residuo del disolvente en los cristales de eritromicina puede retirarse mediante un procedimiento de secado.

El disolvente orgánico comprende más del 90 % de diclorometano, y otros componentes orgánicos tales como alcoholes, cetonas o ésteres.

15 Mediante un ensayo, la cantidad de eritromicina A en los cristales de eritromicina (procedimiento de detección mediante HPLC) es mayor del 94,5 %. La cantidad de diclorometano en los cristales de eritromicina es menor de 600 ppm. La cantidad de agua en los cristales de eritromicina es menor del 2,5 %. El título microbiológico de los cristales de eritromicina es mayor de 940 µ/mg.

20 La presente invención utiliza el hecho de que la solubilidad de la eritromicina en el disolvente que comprende diclorometano disminuye al disminuir la temperatura. La eritromicina disuelta en el disolvente de diclorometano se enfría gradualmente desde una temperatura elevada hasta una temperatura baja para formar los cristales de eritromicina y para formar un producto con una mayor cantidad de eritromicina A.

Ejemplos

Los ejemplos experimentales solo pretenden ser ilustrativos de la presente invención, pero no deben usarse para limitar el ámbito de la presente invención.

25 Ejemplo 1

Se añadió tiocianato de eritromicina (200 g) en diclorometano (500 ml), se agitó con calor a 37 °C y se ajustó a un pH de 12 hasta que la solución se volvió transparente. La fase acuosa superior se separó y se retiró para obtener una solución de diclorometano con aproximadamente un 14 % de eritromicina A. La solución de diclorometano se enfrió hasta 24 °C, se mantuvo durante 2 horas y se enfrió hasta -4 °C en 5 horas. Los cristales formados se filtraron. 30 Se usó diclorometano (20 ml) para lavar los cristales, y los cristales se filtraron durante 5 minutos más. La cantidad de eritromicina A en la eritromicina seca es del 95,2 % con un contenido de diclorometano de 150 ppm, un contenido de agua del 1,0 % y un título microbiológico de 948 µ/mg.

Ejemplo 2

35 Se añadió eritromicina (100 g) en diclorometano (600 ml), se agitó con calor a 35 °C y se ajustó a un pH de 10 hasta que la solución se volvió transparente. La fase acuosa superior se separó y se retiró para obtener una solución de diclorometano con aproximadamente un 16 % de eritromicina A. La solución de diclorometano se enfrió hasta 28 °C, se mantuvo durante 5 horas y después se enfrió hasta -2 °C en 5 horas. Los cristales formados se filtraron. Se usó diclorometano (20 ml) para lavar los cristales, y los cristales se filtraron durante 5 minutos más. La cantidad de eritromicina A en la eritromicina seca es del 96,0 % con un contenido de diclorometano de 178 ppm, un contenido de 40 agua del 0,9 % y un título microbiológico de 955 µ/mg.

Ejemplo 3

45 Se añadió una mezcla de tiocianato de eritromicina y otras impurezas (100 g) en una mezcla disolvente (300 ml) que comprende diclorometano y acetona (el contenido en volumen de diclorometano es del 60 %), se agitó con calor a 34 °C y se ajustó a un pH de 12 hasta que la solución se volvió transparente. La fase acuosa superior se separó y se retiró para obtener una solución de diclorometano con aproximadamente un 15 % de eritromicina A. La solución de diclorometano se enfrió hasta 23 °C, se mantuvo durante una hora, y después se enfrió hasta 3 °C en 16 horas. Los cristales formados se filtraron. Se usó diclorometano (20 ml) (el contenido de diclorometano es del 95 % y el de etanol es del 5 %) para lavar los cristales, y los cristales se filtraron durante 5 minutos más. La cantidad de eritromicina A en la eritromicina seca es del 94,6 % con un contenido de diclorometano de 352 ppm, un contenido de 50 agua del 2,2 % y un título microbiológico de 941 µ/mg.

Ejemplo 4

5 Se añadió eritromicina (100 g) en diclorometano (600 ml). Se añadió acetona (20 ml), se agitó con calor a 35 °C y se ajustó a un pH de 9,8 hasta que la solución se volvió transparente. La fase acuosa superior se separó y se retiró para obtener una solución de diclorometano con aproximadamente un 15 % de eritromicina A. La solución de diclorometano se enfrió hasta 24 °C, se mantuvo durante 2 horas y después se enfrió hasta 0 °C en 8 horas. Los cristales formados se filtraron. Se usó diclorometano (20 ml) para lavar los cristales, y los cristales se filtraron durante 5 minutos más. La cantidad de eritromicina A en la eritromicina seca es del 95,4 % con un contenido de diclorometano de 247 ppm, un contenido de agua del 1,2 % y un título microbiológico de 946 µ/mg.

Ejemplo 5

10 Se añadió una mezcla de tiocianato de eritromicina de eritromicina y otras impurezas (100 g) en diclorometano (300 ml). Se añadió acetato de butilo (o acetato de etilo) (50 ml), se agitó con calor a 34 °C y se ajustó a un pH de 12 hasta que la solución se volvió transparente. La fase acuosa superior se separó y se retiró para obtener una solución de diclorometano con aproximadamente un 15 % de eritromicina A. La solución de diclorometano se enfrió hasta 23 °C, se mantuvo durante 2 horas, y después se enfrió hasta -5 °C en 16 horas. Los cristales formados se filtraron. Se usó diclorometano (20 ml) para lavar los cristales, y los cristales se filtraron durante 5 minutos más. La cantidad de eritromicina A en la eritromicina seca es del 94,8 % con un contenido de diclorometano de 385 ppm, un contenido de agua del 1,1 % y un título microbiológico de 943 µ/mg.

Ejemplo 6

20 Se añadió una mezcla que comprende eritromicina (100 g) en diclorometano (600 ml). Se añadió etanol (30 ml), se agitó con calor a 35 °C y se ajustó a un pH de 8,6 hasta que la solución se volvió transparente. La fase acuosa superior se separó y se retiró para obtener una solución de diclorometano con aproximadamente un 15 % de eritromicina A. La solución de diclorometano se enfrió hasta 23 °C, se mantuvo durante 2 horas, y después se enfrió hasta 0 °C en 12 horas. Los cristales formados se filtraron. Se usó diclorometano (20 ml) (el contenido de diclorometano es del 95 % y el de etanol es del 5 %) para lavar los cristales, y los cristales se filtraron durante 5 minutos más. La cantidad de eritromicina A en la eritromicina seca es del 96,0 % con un contenido de diclorometano de 180 ppm, un contenido de agua del 1,2 % y un título microbiológico de 944 µ/mg.

Aplicabilidad industrial

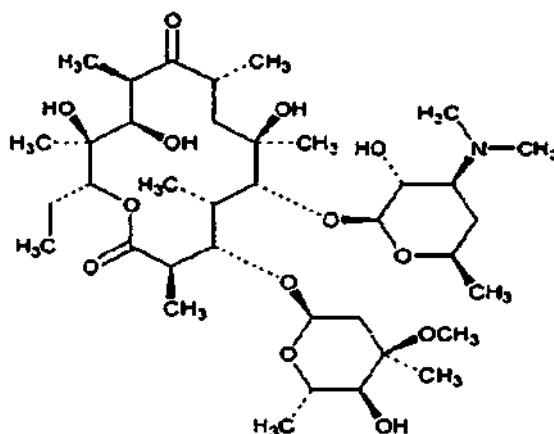
30 El procedimiento de recristalización de eritromicina de la presente invención, que comprende el uso de un disolvente que contiene diclorometano como un disolvente de preparación, y el enfriamiento de la solución de diclorometano que contiene la eritromicina gradualmente desde una temperatura elevada hasta una baja temperatura, y formando así los cristales de eritromicina. La cantidad de eritromicina A en los cristales de eritromicina (procedimiento de detección mediante HPLC) es mayor del 94,5 %, con un contenido de diclorometano menor de 600 ppm, una cantidad de agua menor del 2,5 %, y un título microbiológico mayor de 940 µ/mg. Puede formarse una mayor cantidad de eritromicina A mediante el procedimiento de recristalización de eritromicina de la presente invención, por lo tanto, es susceptible de una aplicación industrial.

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la recristalización de eritromicina, **caracterizado por** las etapas que comprenden:

- 5
- 1) en primer lugar, disolver eritromicina o una sal de eritromicina en diclorometano o una mezcla disolvente que comprende diclorometano en condiciones alcalinas para formar una solución de eritromicina;
 - 2) después, enfriar la solución de eritromicina gradualmente desde 37 °C hasta -5 °C para formar una suspensión de cristales de eritromicina;
 - 3) después, separar los cristales de eritromicina de la suspensión; y
 - 4) finalmente lavar y secar los cristales,

en el que la eritromicina tiene la siguiente estructura:



- 10
2. El procedimiento de la reivindicación 1, **caracterizado porque** la mezcla disolvente que comprende diclorometano comprende adicionalmente uno cualquiera de etanol, acetona, acetato de etilo o acetato de butilo; y el contenido en volumen de diclorometano en la mezcla disolvente es del 60 al 100 %.
 3. El procedimiento de la reivindicación 1 o 2, **caracterizado porque** la condición alcalina se refiere a que el pH de la solución de eritromicina es de 8,6 - 12.
 - 15 4. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, **caracterizado porque** la cantidad de eritromicina A en la solución de eritromicina es del 4 al 20 %.
 5. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, **caracterizado porque** una temperatura se enfría gradualmente desde 37 °C hasta -5 °C a una velocidad de enfriamiento de entre 1 y 10 °C por hora durante un periodo de tiempo de recristalización de 2 a 36 horas.
 - 20 6. El procedimiento de la reivindicación 5, **caracterizado porque** la temperatura de la solución de eritromicina se mantiene a 23-28 °C durante entre 1 y 10 horas durante el enfriamiento gradual.
 7. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, **caracterizado porque** se usa un disolvente orgánico o agua pura para el lavado.
 - 25 8. El procedimiento de la reivindicación 7, **caracterizado porque** el disolvente orgánico comprende más del 90 % de diclorometano y otro componente disolvente orgánico, en el que el componente disolvente orgánico es un alcohol, una cetona o un éster.