(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 602 171**

(51) Int. Cl.:
C07H 17/08 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **24.08.2012 PCT/CN2012/080554**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **07.03.2013 WO13029497**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.08.2012 E 12827355 (4)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.10.2016 EP 2749564**

(54) Título: **Proceso de preparación de tiocianato de eritromicina**

(30) Prioridad:

26.08.2011 CN 201110248968

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
17.02.2017

(73) Titular/es:

HEC PHARM CO., LTD (100.0%)
No. 62 Binjiang Road
Yidu, Hubei 443300, CN

(72) Inventor/es:

XIONG, HUI;
ZHAO, KEYI y
DENG, ZHAOZHENG

(74) Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 602 171 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

Proceso de preparación de tiocianato de eritromicina

Esta solicitud reivindica la prioridad para la Solicitud China N.º 201110248968.2, presentada el 26 de agosto de 2011 y titulada “Proceso de preparación de tiocianato de eritromicina”, que se incorpora en la presente memoria por referencia en su totalidad.

Campo de la invención

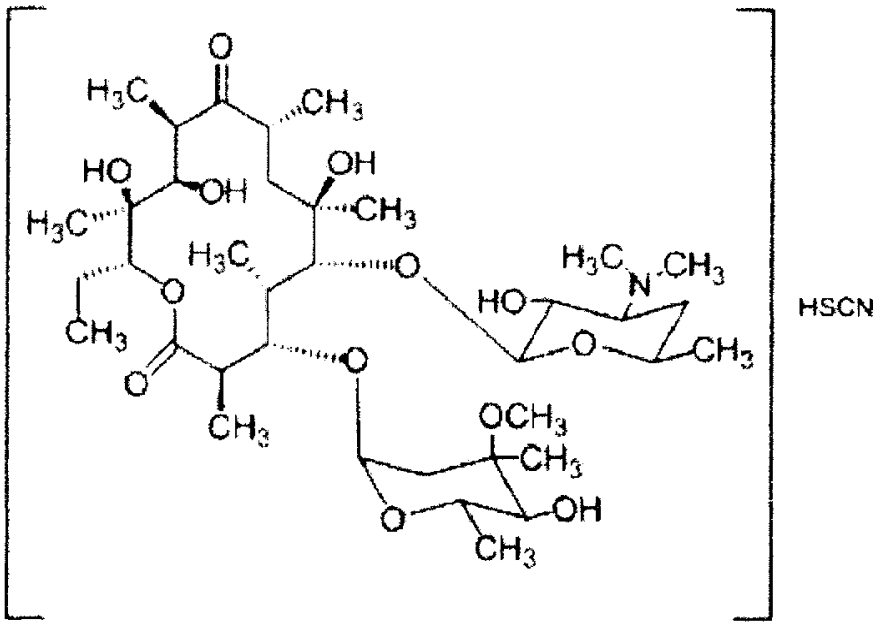
La presente invención se refiere al campo farmacéutico. Más particularmente, la invención se refiere a un método de preparación de tiocianato de eritromicina.

Antecedentes de la invención

Actualmente, las cefalosporina/penicilinas semi-sintéticas, las fluoroquinolonas y los macrólidos son los tres fármacos de primera línea en el mercado mundial anti-infeccioso, y representan el 80 % de las cuotas de mercado de anti-infecciosos. Entre ellos, la cuota de mercado internacional de los antibióticos macrólidos, dirigidos por la tercera generación de la eritromicina, como la azitromicina, la claritromicina y la roxitromicina, ha aumentado constantemente en los últimos años. En la actualidad, China es el mayor fabricante de materias primas de antibióticos macrólidos en el mundo, y la producción total de materia prima de antibióticos macrólidos asciende a más de 10.000 toneladas, lo que representa 2/3 de la producción mundial.

El tiocianato de eritromicina, que se utiliza principalmente para el tratamiento de la infección contra bacterias grampositivias, micoplasmas y clamidia, etc., es la materia prima para la preparación de productos derivados de eritromicina, como azitromicina, claritromicina y roxitromicina en China. El tiocianato de eritromicina se ha convertido en el tercer producto líder en el mercado de antibióticos del mundo debido a un gran número de aplicaciones clínicas de la eritromicina, de los derivados de eritromicina y de los productos derivados de los mismos. Por lo tanto, las materias primas correspondientes tienen un amplio espacio de mercado. La calidad y el contenido de tiocianato de eritromicina se miden mediante la detección del contenido del principal componente de la eritromicina A. El método de detección se incluye en la Farmacopea China, edición de 2005. Como la persona experta en esta técnica sabe, aunque hay muchos fabricantes que proporcionan las materias primas, la calidad de estas es desigual. Chen Yue ha detectado el contenido del componente principal de la eritromicina de dos muestras de dos compañías diferentes y los contenidos encontraron fueron 68,2 %~71,8 % y 73,8 %~76,0 % (Determination of Erythromycin Thiocyanate and Its Related Substances by Reverse Phase-High Performance Liquid Chromatography, Chinese Pharmaceutical Journal, 2007, 42(23)). Wei Qi et al. describieron el contenido de eritromicina A, el principal componente del tiocianato de eritromicina, el cual se encontró que era 68,7 %~70,5 % (Determination of Erythromycin Thiocyanate Component by Reverse Phase-High Performance Liquid Chromatography, Public Medical Forum Magazine, 2009, 13). La persona experta en la técnica sabe que un producto de mala calidad se refiere a un producto con un contenido del principal componente de eritromicina A de menos de 72 %. La eritromicina A sólo se puede utilizar como medicamento veterinario. Incluso con el uso de materias primas con una mejor calidad en la producción de los derivados, la calidad de los derivados también es desigual debido a las diferentes calidades de las materias primas. Sólo aquellos productos que tienen un bajo costo y alta calidad pueden tener una ventaja competitiva favorable en el mercado.

El tiocianato de eritromicina comprende tiocianato de eritromicina A como se muestra en la fórmula I, tiocianato de eritromicina B, tiocianato de eritromicina C y otras impurezas relacionadas. El tiocianato de eritromicina A es el producto deseado y el resto de los componentes son todos impurezas. Estas impurezas pueden co-cristalizar durante la cristalización del tiocianato de eritromicina A o absorberse en el propio cristal dando lugar a productos con un alto contenido de impurezas. El nivel del contenido de impurezas no sólo está estrechamente relacionado con la condición de proceso de cristalización, sino también con los tipos de disolventes.



Fórmula I

El tiocianato de eritromicina A y las impurezas como el tiocianato de eritromicina B, C, D y E tienen diferentes grupos en la estructura molecular que dan lugar a diferentes polaridades entre ellos. Por lo tanto, tienen diferentes solubilidades en diferentes disolventes de diferente polaridad. Con el fin de mejorar la pureza del producto, se debe seleccionar un sistema disolvente adecuado con alta solubilidad de las impurezas en el que las impurezas no cocristalicen con el tiocianato de eritromicina A o solo precipite una cantidad muy pequeña. Por otra parte, el tipo de disolvente también tiene una influencia sobre la apariencia de los cristales. Las buenas propiedades del cristal favorecen la filtración, separación, lavado y secado.

En la técnica anterior, en general, se utilizaba la extracción con disolvente o adsorción en lecho fijo para obtener una solución de eritromicina con acetato de butilo, octanol o algunos disolventes mixtos insolubles en agua. Después de separar, lavar y filtrar la solución, se añade una solución acuosa de tiocianato, se agita y se mezcla. A continuación se añade lentamente ácido acético para obtener la suspensión de cristales de tiocianato de eritromicina. La suspensión de cristales se centrifuga y se lava para obtener el tiocianato de eritromicina húmedo. A continuación, el tiocianato de eritromicina húmedo se tritura y se seca para obtener el producto tiocianato de eritromicina. La Patente China CN 200810179653.5 también divulga el uso de acetato de butilo como disolvente. LI PING: “Study on the synthesis method of erythromycin thiocyanate”, Chinese Journal of Veterinary Drug, vol. 26, no. 4, 1992, páginas 25-27, divulga un método para la preparación de tiocianato de eritromicina que comprende disolver la eritromicina en acetona y dejar que la solución reaccione con una solución acuosa de una mezcla de tiocianato de sodio y ácido acético. HUANG A. G. et al. “Solubility of erythromycin in acetone water solution”, Chinese Journal of Antibiotics, vol. 24, no. 6, 1999, páginas 415-416, describe la solubilidad de la eritromicina en solución acuosa de acetona para diferentes temperaturas y concentraciones de acetona. El documento EP 2301945 A1 divulga la preparación de tiocianato de eritromicina deshidratado por disolución de la eritromicina en acetato de butilo o acetona, con la adición adicional de una solución de ácido acético y una solución de tiocianato de sodio.

Los métodos de la técnica anterior tienen desventajas. La cantidad de tiocianato de eritromicina A en el producto preparado de acuerdo con los métodos de la técnica anterior era inferior al 78 %. Debido a su baja pureza con una gran cantidad de impurezas, el producto no puede ser utilizado como el material de partida que cumple con la norma de la UE y de Estados Unidos para la síntesis de los derivados como la azitromicina y la claritromicina.

Descripción de la invención

Por estas razones, en la presente memoria se proporciona un método para la preparación de tiocianato de eritromicina. Esta invención proporciona un método para la preparación de tiocianato de eritromicina. El método proporciona el principal componente tiocianato de eritromicina A en un alto contenido con menos impurezas. Por lo tanto, el tiocianato de eritromicina A se puede utilizar como un material de partida que cumple con los estándares de la UE y de los Estados Unidos para la síntesis de azitromicina y claritromicina. El producto obtenido a partir del método descrito en la presente memoria tiene mejor calidad, menor coste y las ventajas competitivas del mercado.

En la siguiente descripción, todos los números descritos en la presente memoria son valores aproximados, independientemente de si la palabra “aproximadamente” se utiliza en relación con el mismo. El valor de cada número puede diferir en 1 %, 2 %, 5 %, 7 %, 8 %, 10 %, 15 % o 20 %, etc. Siempre que se divulga un número que

tiene un valor N, cualquier número que tiene el valor N +/- 1 %, N +/- 2 %, N +/- 3 %, N +/- 5 %, N +/- 7 %, N +/- 8 % , N +/- 10 %, N +/- 15 % o N +/- 20 % se divulga específicamente, en el que "+/-" se refiere a más o menos. Cada vez que se divulga un intervalo numérico con un límite inferior, R_L y un límite superior, R_U, se divulga específicamente cualquier número que entre dentro del intervalo. En particular, se divulgan específicamente los siguientes números dentro del intervalo: $R=R_L+k*(R_U-R_L)$, en el que k es una variable que varía de 1 % a 100 % con un incremento de 1 %, es decir., k es 1 %, 2 %, 3 %, 4 %, 5 %,....., 50 %, 51 %, 52 %, ..., 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o 100 %. Además, cualquier intervalo numérico definido por dos números R como se define anteriormente, también se divulga específicamente.

Tal como se utiliza en la presente memoria, la expresión "ácido débil" se refiere a un ácido con un valor de pKa de más de -1,76. En algunas realizaciones, el ácido débil es ácido acético diluido, ácido clorhídrico diluido, ácido sulfúrico diluido y ácido nítrico diluido.

Tal como se utiliza en la presente memoria, el término "diluido" se refiere a la fracción de masa de un ácido de 1 % a 50 %, o de 1 % a 40 %, o de 1 % a 30 %, o de 1 % a 20 %, o de 1 % a 10 %, o de 1 % a 5 %.

Guo Dunjia et al. publicaron una publicación (The Preparation of Erythromycin Thiocyanate, Speciality Petrochemicals, 1999(6)). Estos llevaron a cabo una reacción por reacción de ácido acético y tiocianato de sodio con eritromicina industrial en agua para obtener tiocianato de eritromicina. La relación molar entre la eritromicina, HAc y NaSCN fue de 1:1,30:1,15. El valor del pH era 7,2. El rendimiento fue de aproximadamente 95 %. La eritromicina industrial utilizada en este método es mucho más cara que el tiocianato de eritromicina. Por lo tanto, los fabricantes prefieren utilizar un eritromicina bruta con una gran cantidad de impurezas, pero no la eritromicina industrial para preparar tiocianato de eritromicina. Sin embargo, el uso de la eritromicina bruta en el método divulgado en la presente memoria dará lugar a un producto con un contenido más bajo y más impurezas. El efecto de purificación no se puede obtener. Se utilizó la relación óptima divulgada en la publicación usando la eritromicina bruta para refinar el tiocianato de eritromicina. La cantidad del principal componente eritromicina A en el producto seco obtenido sólo alcanzó el 74,3 %. El resultado se muestra en el ejemplo 7.

Para lograr el propósito anterior, la presente invención proporciona las siguientes soluciones técnicas:

En la presente memoria se incluye un método para la preparación de tiocianato de eritromicina con alto contenido y calidad, en el que se utiliza eritromicina o una sal de eritromicina como materia prima y acetona o un disolvente mixto que comprende acetona como el disolvente de reacción o disolvente de cristalización.

El método divulgado en la presente memoria comprende las siguientes etapas:

a) disolver la eritromicina o la sal de eritromicina o una mezcla de estas en acetona o un disolvente mixto en condiciones alcalinas para formar una solución de eritromicina o de la sal de eritromicina;
b) añadir una sal tiocianato a la solución y
c) ajustar el pH de la solución a neutro a ligeramente ácido o neutro a

ligeramente alcalino y formar cristales.

La eritromicina o la sal de eritromicina divulgada en la presente memoria utilizada como materia prima podría ser un producto bruto o un producto refinado preparado por otros métodos en los que el contenido no cumple con el contenido de la presente invención. La sal de eritromicina divulgada en la presente memoria es tiocianato de eritromicina o lactato de eritromicina.

El contenido de la acetona en el disolvente mixto es de más de 40 %, o más de 50 %, o más de 60 %, o más de 70 %, o más de 80 %, o más de 90 % en volumen. El otro disolvente puede ser un disolvente de tipo alcohol, un disolvente de tipo éter, un disolvente halogenado, un disolvente de tipo éster, un disolvente de tipo cetona, un disolvente cetona que no sea acetona, agua o una combinación de los mismos; en el que el disolvente de tipo alcohol es un alcohol C_1-C_6, tal como metanol, etanol, *n*-propanol, isopropanol, *n*-butanol o una combinación de los mismos; el disolvente de tipo éter es tetrahidrofurano, éter dietílico, dioxano, metil *terc*-butil éter, dimetoxietano, dietilenglicol dimetil éter, trietilenglicol dimetil éter o una combinación de los mismos; el disolvente halogenado es diclorometano, 1,2-dicloroetano, cloroformo o una combinación de los mismos; el disolvente de tipo éster es acetato de etilo, acetato de isopropilo, acetato de butilo o una combinación de los mismos y el disolvente de tipo cetona es butanona.

La condición alcalina se refiere al pH de la solución de eritromicina 7,5 a 11,0, o de 8,5 a 10,0, o de 9,0 a 9,5. Podría usarse como un agente de ajuste del pH hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de amonio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, bicarbonato de sodio, bicarbonato de potasio o una combinación de los mismos.

En la etapa a, la cantidad de la eritromicina o eritromicina sal en la solución es de 5 % a 35 %, o de 10 % a 30 %, o de 10 % a 25 %.

La sal tiocianato es tiocianato de sodio, tiocianato de potasio, tiocianato de amonio o una combinación de los mismos. La relación molar entre la sal tiocianato y la eritromicina o la sal de eritromicina es de 0,1:1 a 5:1, o de 0,1:1 a 3:1, o de 0,2:1 a 2:1.

En la etapa c, el pH de la solución es de 6,0 a 8,0. En algunas realizaciones, el pH es de 6,0 a 7,5. En algunas realizaciones, el pH es de 7,0 a 7,5. Podría utilizarse un ácido débil como un agente de ajuste del pH. El ácido débil divulgado en la presente memoria es un ácido inorgánico, un ácido orgánico o una combinación de los mismos, o el ácido débil es ácido acético diluido, ácido clorhídrico diluido, ácido sulfúrico diluido, ácido fosfórico diluido, ácido nítrico diluido o una combinación de los mismos.

En el método descrito en la presente memoria, la temperatura se disminuyó en gradiente y la temperatura de la solución en la etapa a y la etapa b se mantiene a una temperatura de 30 °C a 60 °C, o de 35 °C a 55 °C, o de 35 °C a 50 °C. En algunas realizaciones, la temperatura es de 40 °C a 50 °C. En algunas realizaciones, la temperatura es de 40 °C a 45 °C. La temperatura en la etapa c se reduce a -10 °C a 15 °C, o 0 °C a 10 °C. En algunas realizaciones, la temperatura es de 0 °C a 5 °C. En algunas realizaciones, la temperatura es de 5 °C a 10 °C. En algunas realizaciones, la temperatura es de 0 °C o 5 °C, o 10 °C.

En algunas realizaciones, la solución se filtra antes de la adición de la sal tiocianato si hay impurezas sólidas insolubles en la solución. Sin embargo, esta etapa no es necesaria.

Los cristales formados en el presente método pueden ser recogidos con métodos que son bien conocidos para el experto en la técnica, tales como separación, lavado y secado. La separación descrita en la presente memoria puede llevarse a cabo por equipos utilizados habitualmente en el campo, tales como centrífugas, equipos de filtración, filtro de presión, etcétera.

Los cristales de tiocianato de eritromicina separados por centrifugación pueden lavarse con agua, disolvente orgánico o una combinación de los mismos, en el que el disolvente orgánico es acetato de etilo, acetona, acetato de butilo, octanol o una combinación de los mismos. El disolvente residual se puede eliminar mediante secado.

En el cristal de tiocianato de eritromicina seco obtenido de acuerdo con el presente método, el contenido del principal componente eritromicina A es de aproximadamente de más de 78 %, o aproximadamente más de 79 %, o aproximadamente más de 80 %, o aproximadamente más de 81 %, o más de 82 %, o aproximadamente más de 83 %, o aproximadamente más de 84 %, o aproximadamente más de 85 % (detectado por HPLC).

Las ventajas del método proporcionado en la presente memoria son las siguientes:

1. El uso de acetona en lugar del disolvente acetato de butilo o agua etc. divulgado en la técnica anterior es mejor. El producto obtenido de acuerdo con el presente método tiene una alta pureza. La cantidad de eritromicina A en el tiocianato de eritromicina es aproximadamente más de 78 %, o aproximadamente más de 79 %, o aproximadamente más de 80 %, o aproximadamente más de 81 %, o aproximadamente más de 82 %, o aproximadamente más de 83 %, o aproximadamente más de 84 %, o aproximadamente más de 85 %. El uso de estos materiales como materia prima para producir azitromicina etc. llevaría a una mejor calidad y rendimiento.
2. La concentración de eritromicina o sal de eritromicina disuelta en acetona es de hasta 20 %. La cantidad de acetona usada es menos de 25 % de la cantidad de acetato de butilo o agua (el acetato de butilo o el agua etc. sólo se pueden disolver menos de 5 %). Por otra parte, la acetona tiene un punto de ebullición bajo y se puede recuperar. El coste de fabricación se reduce, así como la producción de aguas residuales que contaminan el medio ambiente.
3. La acetona es un disolvente de baja toxicidad, que tiene menor toxicidad que el acetato de butilo, y es menos perjudicial para los trabajadores.

Breve descripción de los dibujos

La Figura 1 representa el espectro de HPLC del tiocianato de eritromicina A obtenido en el ejemplo 1.

La Figura 2 representa el espectro de HPLC del tiocianato de eritromicina A obtenido en el ejemplo 2.

La Figura 3 representa el espectro de HPLC del tiocianato de eritromicina A obtenido en el ejemplo 3.

La Figura 4 representa el espectro de HPLC del tiocianato de eritromicina A obtenido en el ejemplo 4.

La Figura 5 representa el espectro de HPLC del tiocianato de eritromicina A obtenido en el ejemplo 5.

La Figura 6 representa el espectro de HPLC del tiocianato de eritromicina A obtenido en el ejemplo 6.

La Figura 7 representa el espectro de HPLC del tiocianato de eritromicina A obtenido en el ejemplo 7.

La figura 8 representa el espectro de HPLC de la tiocianato de eritromicina estándar A en el ejemplo 8.

Ejemplos

La presente invención divulga un método para el refinado o la preparación de tiocianato de eritromicina. La persona experta en la materia puede aprender de la presente invención y mejorar los parámetros del método de manera apropiada. Debe tenerse en cuenta que puede ser fácilmente evidente para aquellos expertos con conocimientos ordinarios en la técnica que se pueden hacer ciertas modificaciones a la misma dentro del alcance de la invención. Algunas realizaciones preferidas de la invención se divulgan en la presente memoria. Obviamente, un experto en la materia puede hacer cualquier alteración, cambio o una combinación de los mismos adecuada para poner en práctica y aplicar la presente invención sin apartarse del contenido, el espíritu y alcance de la presente invención. Los reactivos utilizados en la presente invención pueden comprarse en el mercado o se preparan de acuerdo con el método divulgado en la presente invención.

Con el fin de hacer que la persona experta en la materia tenga una mejor comprensión de las soluciones técnicas de la presente invención, en la presente memoria se proporcionan ejemplos detallados como se muestra a continuación.

Ejemplo 1.

Se añadió eritromicina en bruto (100 g) en acetona (600 ml), se calentó a 35 °C en un baño de agua y se ajustó a pH 8,5. El filtrado se obtuvo después de la filtración y la temperatura del filtrado se mantuvo a 35 °C. Después se añadió tiocianato de sodio al filtrado y se agitó hasta su disolución. La relación molar entre el tiocianato de sodio y la eritromicina fue 2:1. La mezcla se ajustó a pH 6,0 con ácido acético, se enfrió a 10 °C lentamente y se mantuvo durante 15 minutos. A continuación el precipitado se separó, se lavó con agua pura (100 ml), se trituró y se secó para obtener el tiocianato de eritromicina. La cantidad del componente principal eritromicina A desecada fue de 85,1 % (detectado por HPLC).

Ejemplo 2.

Se añadió tiocianato de eritromicina en bruto (150 g) en acetona (600 ml), se calentó a 45 °C en un baño de agua y se ajustó a pH 10,0. El filtrado se obtuvo después de la filtración y la temperatura del filtrado se mantuvo a 45 °C. Después se añadió tiocianato de potasio al filtrado y se agitó hasta su disolución. La relación molar entre el tiocianato de potasio y el tiocianato de eritromicina fue 0,2:1. La mezcla se ajustó a pH 7,5 con ácido clorhídrico diluido, se enfrió a 0 °C lentamente y se mantuvo durante 15 minutos. A continuación el precipitado se separó, se lavó con agua pura (100 ml), se trituró y se secó para obtener el tiocianato de eritromicina. La cantidad del componente principal eritromicina A desecada fue de 84,7 % (detectado por HPLC).

Ejemplo 3.

Se añadió lactato de eritromicina en bruto (150 g) en acetona (600 ml), se calentó a 40 °C en un baño de agua y se ajustó a pH 9,0. El filtrado se obtuvo después de la filtración y la temperatura del filtrado se mantuvo a 45 °C. Después se añadió tiocianato de amonio al filtrado y se agitó hasta su disolución. La relación molar entre el tiocianato de amonio y el lactato de eritromicina fue 2:1. La mezcla se ajustó a pH 7,5 con ácido clorhídrico diluido, se enfrió a 5 °C lentamente y se mantuvo durante 15 minutos. A continuación el precipitado se separó, se lavó con agua pura (100 ml), se trituró y se secó para obtener el tiocianato de eritromicina. La cantidad del componente principal eritromicina A desecada fue de 84,9 % (detectado por HPLC).

Ejemplo 4.

Se añadió una mezcla de eritromicina y otras impurezas (150 g) en acetona (600 ml), se calentó a 45 °C en un baño de agua y se ajustó a pH 9,5. El filtrado se obtuvo después de la filtración y la temperatura del filtrado se mantuvo a 45 °C. Después se añadió tiocianato de amonio al filtrado y se agitó hasta su disolución. La relación molar entre el tiocianato de amonio y la eritromicina fue 2:1. La mezcla se ajustó a pH 7,0 con ácido sulfúrico diluido, se enfrió a 10 °C lentamente y se mantuvo durante 15 minutos. A continuación el precipitado se separó, se lavó con agua pura (100 ml), se trituró y se secó para obtener el tiocianato de eritromicina. La cantidad del componente principal eritromicina A desecada fue de 85,0 % (detectado por HPLC).

Ejemplo 5.

Se añadió una mezcla de tiocianato de eritromicina y otras impurezas (150 g) en acetona (600 ml), se calentó a 47 °C en un baño de agua y se ajustó a pH 10,0. El filtrado se obtuvo después de la filtración y la temperatura del filtrado se mantuvo a 47 °C. Después se añadió tiocianato de potasio a la solución y se agitó hasta su disolución. La relación molar entre el tiocianato de potasio y la eritromicina fue 0,2:1. La mezcla se ajustó a pH 7,5 con ácido nítrico diluido, se enfrió a 0 °C lentamente y se mantuvo durante 15 minutos. A continuación el precipitado se separó, se lavó con acetona (100 ml), se trituró y se secó para obtener el tiocianato de eritromicina. La cantidad del

componente principal eritromicina A desecada fue de 84,9 % (detectado por HPLC).

Ejemplo 6.

Se añadió una mezcla de lactato de eritromicina y otras impurezas (150 g) en acetona (600 ml), se calentó a 40 °C en un baño de agua y se ajustó a pH 9,5 con la adición gota a gota de una solución de hidróxido de potasio. El filtrado se obtuvo después de la filtración y la temperatura del filtrado se mantuvo a 45 °C. Después se añadió tiocianato de amonio al filtrado y se agitó hasta su disolución. La relación molar entre el tiocianato de amonio y el lactato de eritromicina fue 2:1. La mezcla se ajustó a pH 7,5 con ácido clorhídrico diluido, se enfrió a 5 °C lentamente y se mantuvo durante 15 minutos. A continuación el precipitado se separó, se lavó con agua pura (100 ml), se trituró y se secó para obtener el tiocianato de eritromicina. La cantidad del componente principal eritromicina A desecada fue de 84,6 % (detectado por HPLC).

Ejemplo 7.

Se añadió eritromicina en bruto (una mezcla de eritromicina y otras impurezas) (30 g) en agua pura (300 ml). La solución se agitó. Se añadió lentamente gota a gota a la solución ácido acético glacial al 20 % (9,9 ml) seguido de agitación durante 20 minutos. Después, la mezcla se filtró para eliminar las impurezas insolubles en crudo. Se añadió gota a gota al filtrado una solución de tiocianato de sodio 20 % (18,4 ml, 0,038 mol). La solución se agitó, se ajustó a pH 7,2, y se dejó reaccionar durante 1,5 h. Después de la precipitación, la mezcla se enfrió para la cristalización. El precipitado se filtró y se lavó con agua pura 3 veces, y luego se secó para obtener el tiocianato de eritromicina. La cantidad del componente principal eritromicina A desecada fue de 74,3 % (detectado por HPLC).

Ejemplo 8. Método de detección por HPLC y resultados

El producto obtenido en los ejemplos anteriores se detectó por cromatografía de HPLC con el método de patrón externo. Los resultados se representan en la figura 1 a la figura 6. Los métodos de detección son como se indica a continuación:

Sistema de cromatografía: Agilent 1200; Columna: XBridge C8 4,6 mm x 250 mm, 5 µm; Detector: detector UV; Longitud de onda: 215 nm; Volumen de inyección: 20 µl; Temperatura de la columna: 40 °C; fase móvil: amoníaco acuoso / acetonitrilo = 57/43, diluido 500 veces; Caudal:1,0 ml / min; Tiempo de registro: 60 minutos.

Solución A: una mezcla de agua pura y acetonitrilo en una relación de 57:43.

Solución patrón: el patrón de eritromicina A (80 mg) se pesó con precisión y se añadió en un matraz aforado (25 ml). Se añadió acetonitrilo (2 ml) para formar una solución. A continuación, la solución se diluyó a 25 ml con solución A, se agitó, y se filtró con una membrana microporosa de 0,45 µm.

Solución problema: el tiocianato de eritromicina (200 mg) se pesó con precisión y se añadió a un matraz aforado (50 ml) y se añadió acetonitrilo (4 ml) para formar una solución. A continuación, la solución se diluyó a 50 ml con la solución A, se agitó y se filtró con una membrana microporosa de 0,45 µm.

En la figura 8, el pico con tiempo de retención (RT) a aproximadamente 17 minutos es el pico correspondiente al patrón de eritromicina A.

La cantidad del componente principal eritromicina A se calculó con los siguientes métodos:

Eritromicina A (producto seco) % = (At × Ms × Vt × Ps %) 100 % / (As × Mt × Vs) / (1 ~ % en peso);
en la que:

At significa el área del pico de la eritromicina A en la solución problema;
As significa el área media del pico de la eritromicina A en la solución patrón con dos inyecciones;
Ms significa masa de productos patrón;
Mt significa masa de la muestra;
Vs significa el volumen de la solución patrón;
Vt significa volumen de solución problema;
Ps % significa pureza de la eritromicina A en la eritromicina patrón;
% en peso significa contenido de agua de la muestra.

Estas realizaciones ilustrativas son las realizaciones preferidas de la presente invención. Debe observarse que, sin apartarse de los principios de la invención proporcionada, se pueden hacer muchas adaptaciones y modificaciones, tales como el cambio de la cantidad de disolvente de cristalización, el ajuste de la temperatura dentro de cierto intervalo, el tiempo de cristalización, la cantidad de ácido o álcali, o la cantidad de sal tiocianato etc. dentro del alcance de la invención de acuerdo con el conocimiento general común de los expertos en esta técnica.

REIVINDICACIONES

1. Un método para la preparación de tiocianato de eritromicina, que comprende:

a) disolver eritromicina o una sal de eritromicina o una mezcla de estas en acetona o en un disolvente mixto que comprende acetona en condiciones alcalinas para formar una solución de la eritromicina o de la sal de eritromicina;
b) añadir una sal de tiocianato a la solución y
c) ajustar el pH de la solución de 6,0 a 8,0 y
d) formar cristales de tiocianato de eritromicina.

2. El método de la reivindicación 1, en el que la sal de eritromicina es tiocianato de eritromicina o lactato de eritromicina.

3. El método de las reivindicaciones 1 o 2, en el que la condición alcalina es que el pH de la solución sea de 7,5 a 11,0 o de 8,5 a 10,0 o de 9,0 a 9,5.

4. El método de la reivindicación 3, en el que en la etapa a para ajustar el pH se usa hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de amonio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, bicarbonato de sodio, bicarbonato de potasio o una combinación de los mismos.

5. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en el que la cantidad de eritromicina o de sal de eritromicina en la etapa a es del 5 % al 35 % o del 10 % al 30 % o del 10 % al 25 %.

6. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en el que el contenido de acetona en el disolvente mixto es más de 40 %, o más de 50 %, o más de 60 %, o más de 70 %, o más de 80 %, o más de 90 % en volumen; en donde el otro disolvente es un disolvente de tipo alcohol, un disolvente de tipo éter, un disolvente halogenado, un disolvente de tipo éster, un disolvente de tipo cetona que no sea acetona, agua o una combinación de los mismos; en donde el disolvente de tipo alcohol es un alcohol C_1-C_6; el disolvente de tipo éter es tetrahidrofurano, éter dietílico, dioxano, metil *terc*-butil éter, dimetoxietano, dietilenglicol dimetil éter, trietilenglicol dimetil éter o una combinación de los mismos; el disolvente halogenado es diclorometano, 1,2-dicloroetano, cloroformo o una combinación de los mismos; el disolvente de tipo éster es acetato de etilo, acetato de isopropilo, acetato de butilo o una combinación de los mismos y el disolvente de tipo cetona es butanona.

7. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en el que la sal de tiocianato es tiocianato de sodio, tiocianato de potasio, tiocianato de amonio o una combinación de los mismos y la relación molar entre la sal de tiocianato y la eritromicina o la sal de eritromicina es de 0,1:1 a 5:1 o de 0,1:1 a 3:1 o de 0,2:1 a 2:1.

8. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en el que el pH de la solución en la etapa c se ajusta a de 6,0 a 7,5, o de 7,0 a 7,5 mediante un ácido débil y en el que el ácido débil es un ácido inorgánico, un ácido orgánico o una combinación de los mismos, o el ácido débil es ácido acético diluido, ácido clorhídrico diluido, ácido sulfúrico diluido, ácido fosfórico diluido, ácido nítrico diluido o una combinación de los mismos.

9. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en el que la temperatura se disminuye en gradiente, y en el que la solución en la etapa a y en la etapa b se mantiene a una temperatura de 35 °C a 50 °C o de 40 °C a 50 °C o de 40 °C a 45 °C; y en el que la temperatura de la solución en la etapa c se reduce a de 0 °C a 10 °C, o de 0 °C a 5 °C.

10. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en el que la solución se filtra para eliminar las impurezas sólidas insolubles antes de añadir la sal de tiocianato.

11. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en el que el contenido de tiocianato de eritromicina A es de más del 79 %, basado en el peso total del tiocianato de eritromicina.

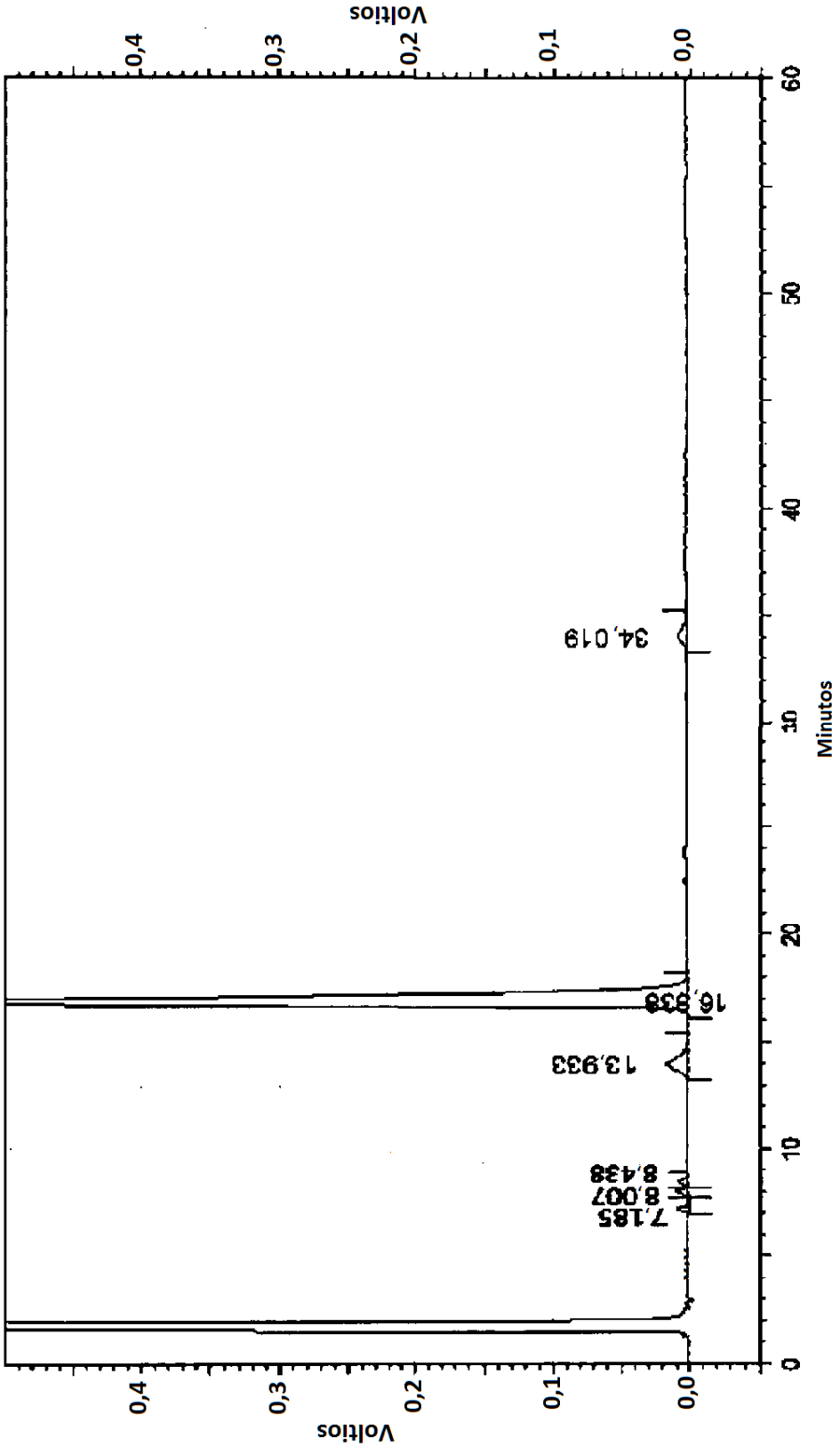

Voltios
0,4
0,3
0,2
0,1
0,0
0
10
20
30
40
50
60
Minutos
7,185
8,007
8,438
13,933
16,338
34,019

Figura 1

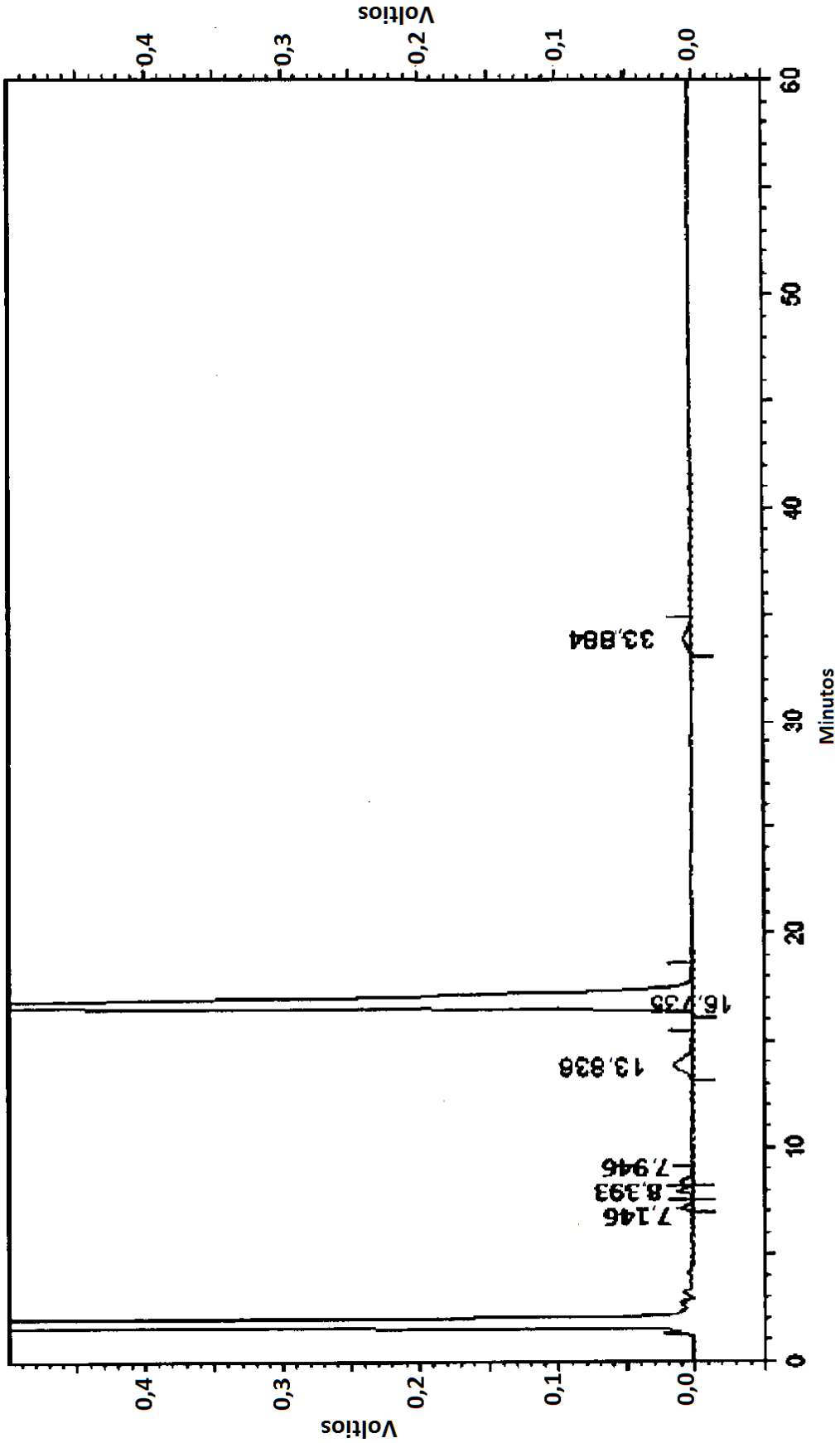

Voltios
0,4
0,3
0,2
0,1
0,0
7,146
8,393
7,946
13,836
16,735
33,884
0
10
20
30
40
50
60
Minutos

Figura 2

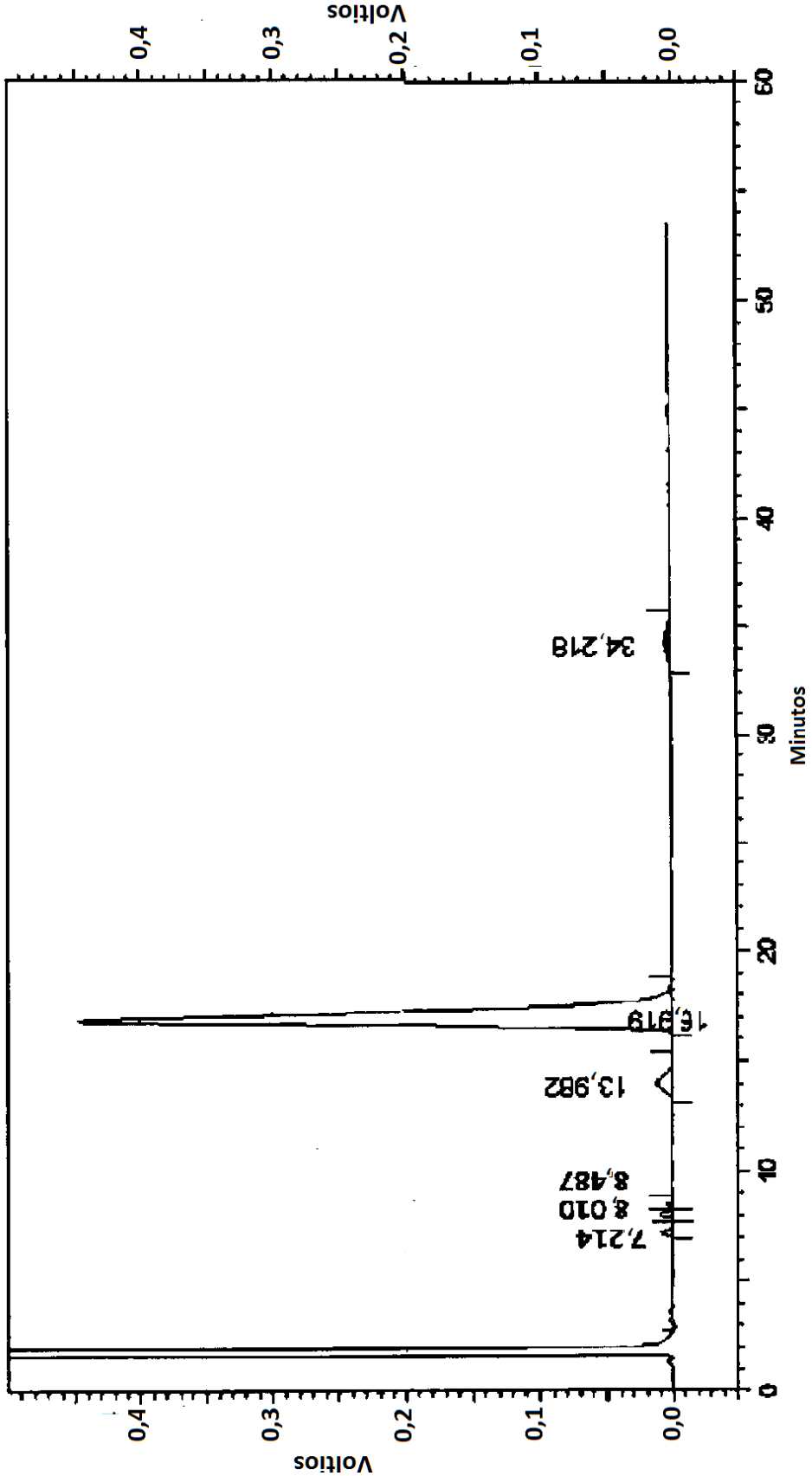

Voltios
0,4
0,3
0,2
0,1
0,0
0
10
20
30
40
50
60
Minutos
7,214
8,010
8,487
13,982
16,979
34,218

Figura 3

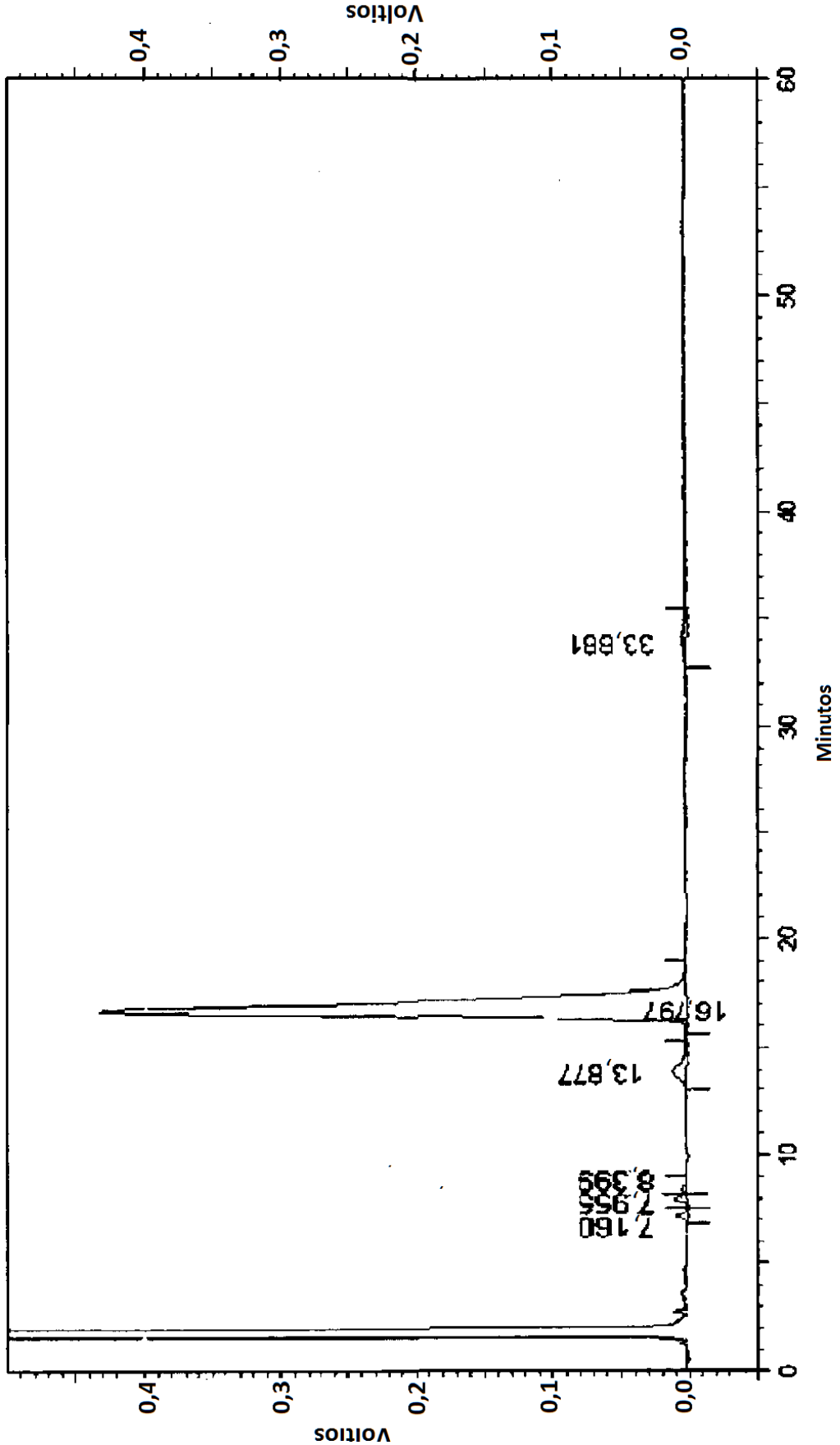

Voltios
0,4
0,3
0,2
0,1
0,0
0
10
20
30
40
50
60
Minutos
7,160
7,955
8,395
13,877
16,797
33,881

Figura 4

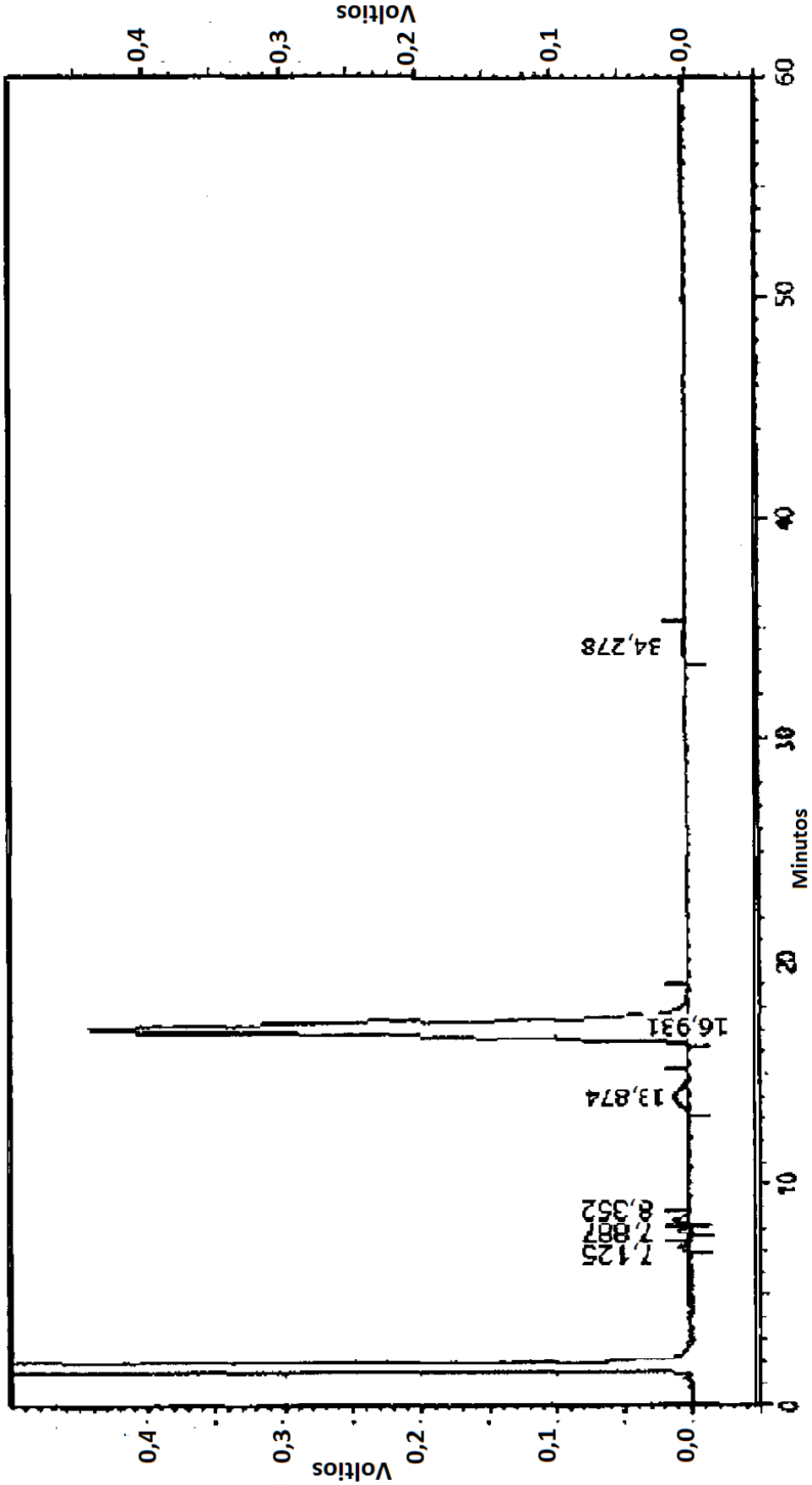

Voltios
0,4
0,3
0,2
0,1
0,0
0
10
20
30
40
50
60
Minutos
7,125
7,887
8,352
13,874
16,931
34,278

Figura 5

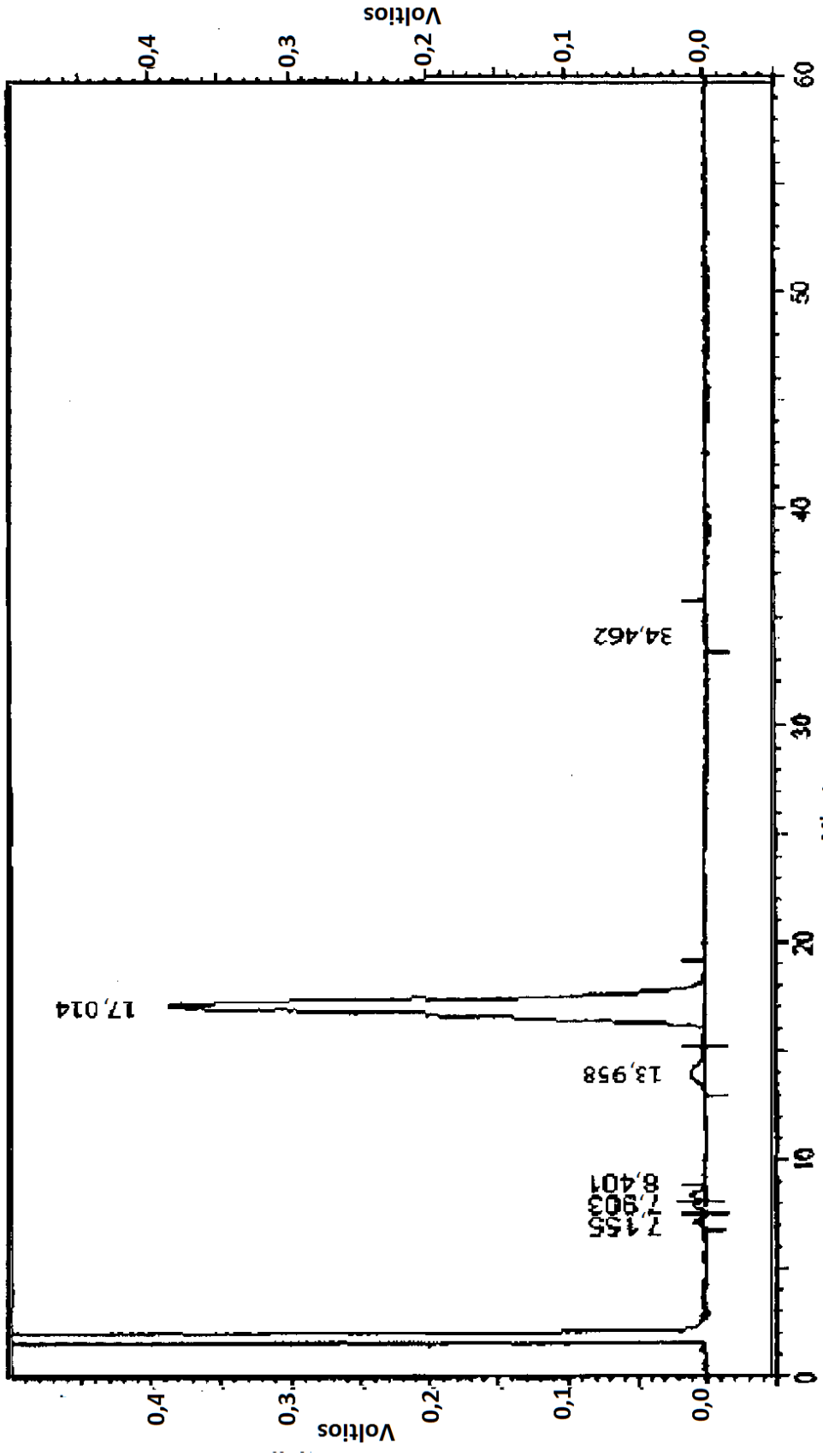

Voltios
0,4
0,3
0,2
0,1
0,0
0
10
20
30
40
50
60
Minutos
7,155
7,903
8,401
13,958
17,014
34,462
Voltios
0,4
0,3
0,2
0,1
0,0

Figura 6

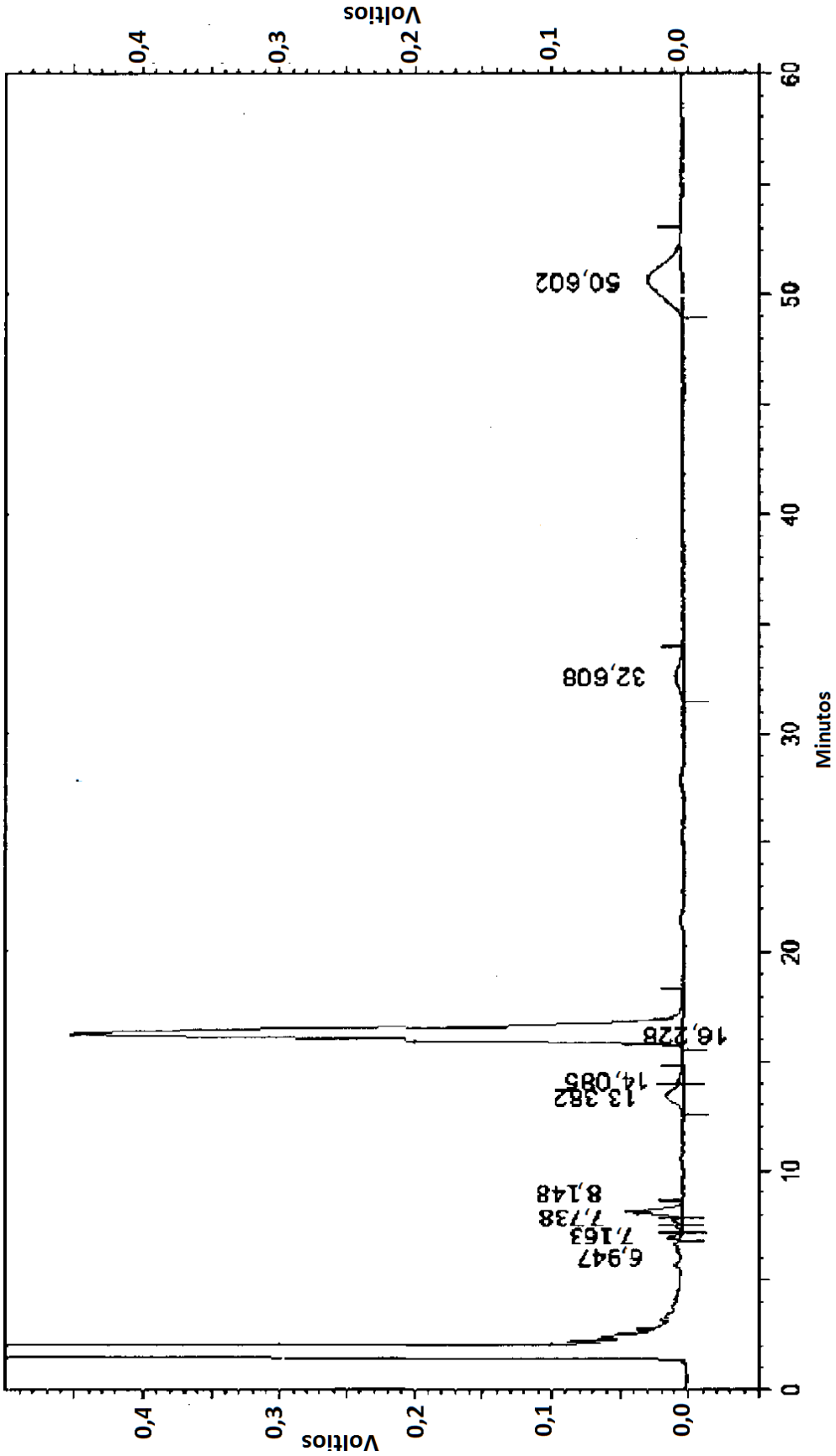

Voltios
0,4
0,3
0,2
0,1
0,0
0
10
20
30
40
50
60
Minutos
6,947
7,163
7,738
8,148
13,382
14,085
16,228
32,608
50,602

Figura 7

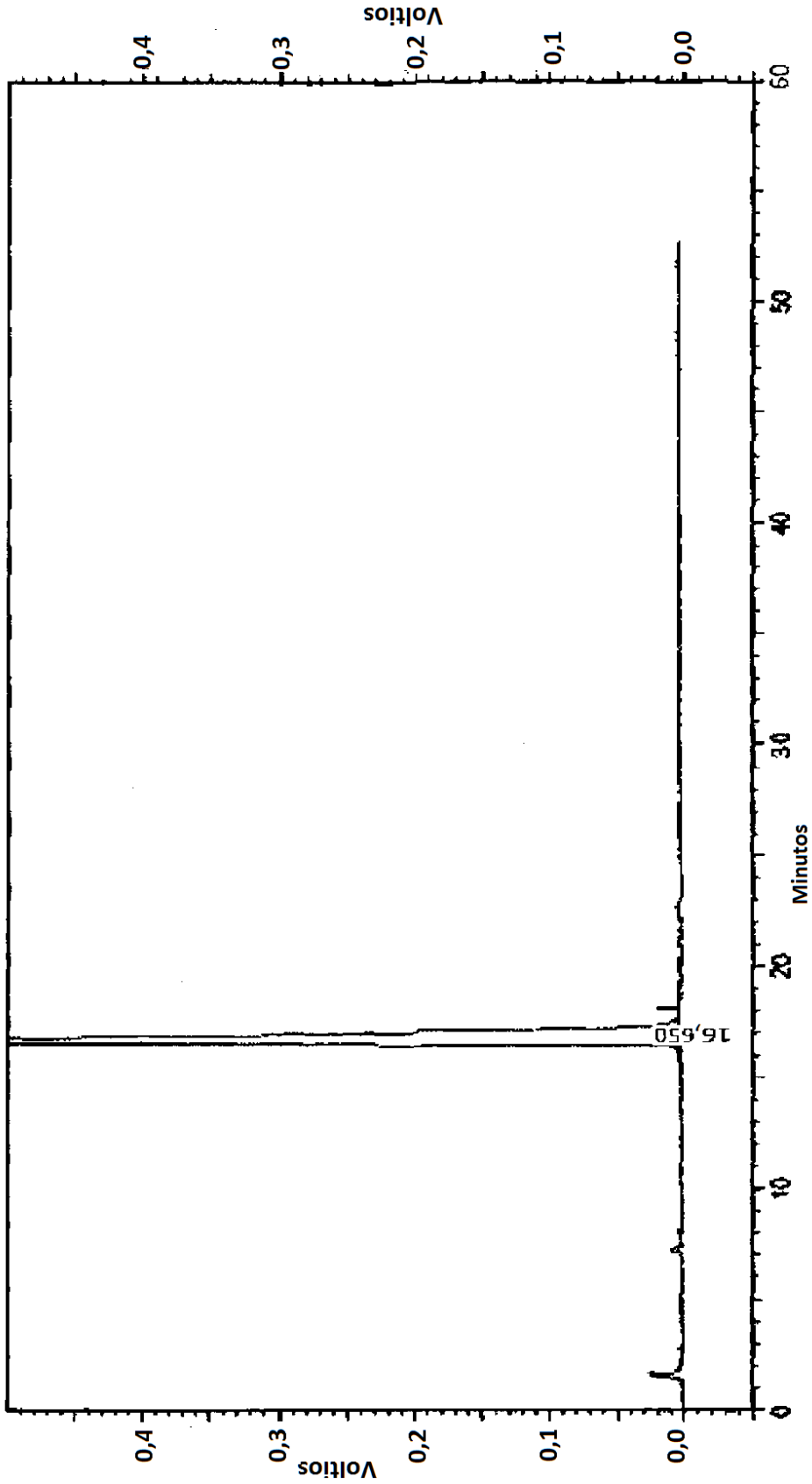

Voltios
0,4
0,3
0,2
0,1
0,0
0
10
20
30
40
50
60
Minutos
16,550
Voltios
0,4
0,3
0,2
0,1
0,0

Figura 8