

300618

13
2y.



UNIVERSIDAD LA SALLE

ESCUELA DE QUIMICA

INCORPORADA A LA U. N. A. M.

SINTESIS DEL:

**1-ISOPROPILAMINO-3(1-NAFTILOXI)PROPAN-2-OL
Y TRANSFERENCIA DEL PROCESO A PLANTA PILOTO**

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

**TESIS PROFESIONAL
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
INGENIERO QUIMICO
P R E S E N T A
MIGUEL RUISEÑOR NARVAEZ**



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

C O N T E N I D O

- I INTRODUCCION
- II ANTECEDENTES
- III FASE TEORICA
- IV FASE EXPERIMENTAL
- V CONCLUSIONES
- VI BIBLIOGRAFIA

I INTRODUCCION

Durante las últimas tres décadas , los países en desarrollo , han buscado la manera de alcanzar el nivel económico de las naciones industrializadas .
Tratando de satisfacer la necesidad de generar empleos y productos que cubran la creciente demanda de disponibilidad de bienes y servicios .

La industria química , no ha sido una excepción en esta búsqueda de desarrollo económico . Es por ello por lo que una de las tareas principales del ingeniero químico , es la de seleccionar , transferir , adaptar y desarrollar tecnologías apropiadas a nuestro medio . Con vistas a la creación de fuentes de trabajo ; a la obtención de productos adecuados a nuestras necesidades , así como procesos para producir mejor y a menor precio dichos productos .

Lo anterior , hace indispensable el trabajo conjunto de la química experimental y la ingeniería química . Así pues , el laboratorio y la planta piloto unidos , constituyen la base de lo que será el proceso industrial de un producto .

De todo ello , se deriva el primer objetivo de este trabajo , que consiste en sintetizar el :

1-isopropilamino - 3 (1-naftiloxi) -2-propanol (propranolol) . Fármaco cuyo consumo histórico a partir de 1977 , año en que fue introducido al mercado farmacéutico nacional , ha presentado un aumento de gran importancia , mostrando un comportamiento lineal de crecimiento , cuya tendencia ascendente , promete un aumento del 132 % en los próximos cinco años , donde el sector público , sera el principal consumidor .

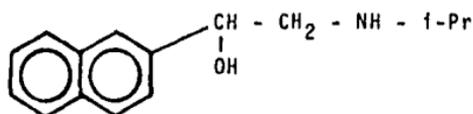
A lo anterior , hay que agregar que el 82% promedio del propranolol consumido en nuestro país , ha sido de importación , lo cual trae consigo el segundo objetivo de esta tesis , que es el de transferir la síntesis encontrada en el laboratorio , a la planta piloto y desarrollar una tecnología apropiada para la producción industrial del propranolol encaminada a satisfacer la demanda interna , obteniendo un producto con la misma pureza y calidad de el de importación y a un precio inferior , que nos permita competir con el mercado exterior y de ser posible , terminar con la importación de este medicamento .

II ANTECEDENTES

Black and Stephenson ⁶ , presentaron un medicamento de grandes propiedades clínicas en el tratamiento de desórdenes cardíacos , tales como arritmias y taquicardia . El pronetalol (Esquema I) .

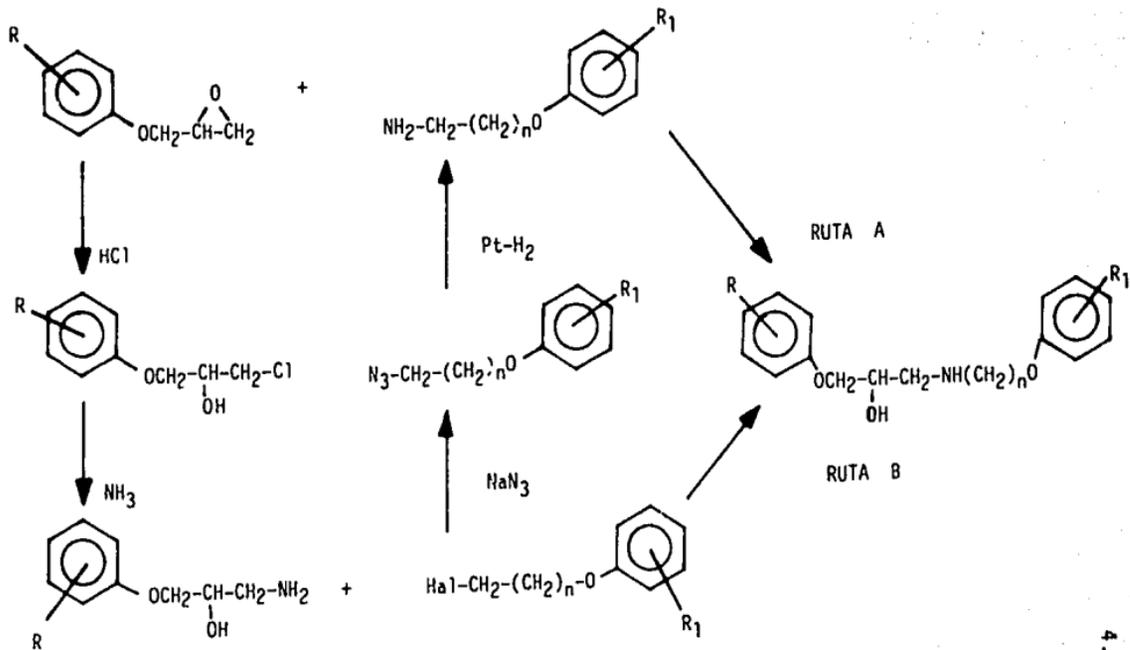
Sin embargo , su aplicación médica se vio limitada debido a los efectos colaterales que presentaba , así como por los efectos tóxicos que provocaba sobre el sistema nervioso central.

Esquema I



A partir de esto , una gran cantidad de compuestos fueron desarrollados y probados , en un esfuerzo por encontrar un fármaco que contara con las propiedades terapéuticas del pronetalol , y no presentara efectos colaterales . La mayoría de los compuestos , fueron sintetizados siguiendo las dos vías generales ilustradas en el esquema II .¹⁴

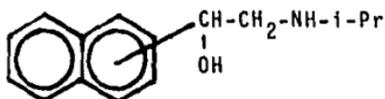
Esquema II



Los derivados epoxipropano , se obtuvieron a partir de fenoles apropiados y epiclorhidrina , según el método descrito por Schwender ⁸ , sin embargo , la actividad cardíacodepresiva de los compuestos encontrados , fué generalmente baja .

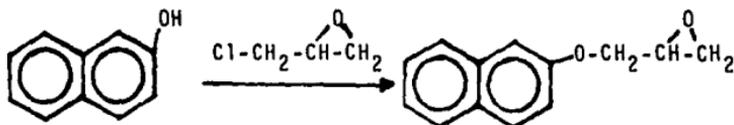
En el año de 1964 , Crowther and Smith ^{6,12} desarrollaron el 1-isopropilamino-3-(1-naftiloxi)2-propanol (Propranolol) . Dicho producto (Esquema III) , satisfacía las necesidades clínicas requeridas , mostrando además ser particularmente efectivo en el tratamiento de la angina de pecho , insuficiencia coronaria aguda , arritmias cardíacas e hipertensión .

Esquema III



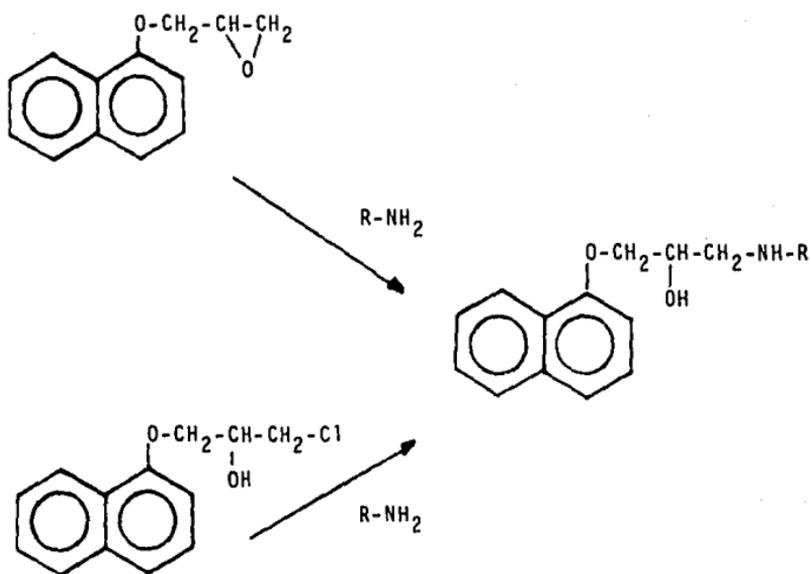
Su obtención es , partiendo de un fenol apropiado y epiclorhidrina , para sintetizar el éter epóxico correspondiente como lo describe Schwender ¹⁵:

Esquema IV



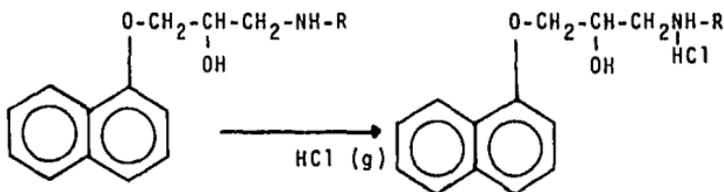
La base de propranolol, se logra tratando el éter epóxico con la amina apropiada (Crowther^{7,12}), a partir del 1,2-epoxi-(1-naftiloxi)-propano ó del éter α -naftil-2-hidroxi-3-cloropropano, como se muestra en el esquema V.

Esquema V



Finalmente , el clorhidrato de propranolol , se obtiene , haciendo pasar una corriente de cloruro de hidrógeno , sobre la base libre de propranolol . (Esquema VI) .

Esquema VI



Así mismo , existen reportes de síntesis del propranolol , a partir de epóxidos , tratados en tetrahydrofurano con M-NH-R , donde M=Mg , Br ó Li . ²⁸

Y una posterior alquilación , usando una solución acuosa de Na₂CO ó NH₂Cl . O bien , calentando el fenol adecuado y un exceso de epiclorhidrina , más una pequeña cantidad de clorhidrato de piperidina como catalizador .

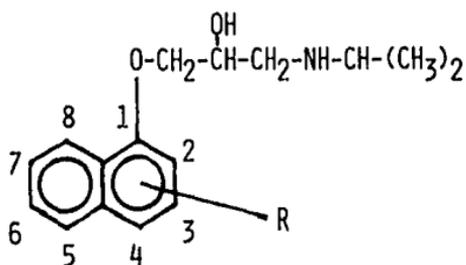
Y posteriormente agregar la amina adecuada , generándose así la base de propranolol . Y por último , se trara ésta con un exceso de ácido clorhidrico en solución ; obteniéndose de este modo , el clorhidrato de propranolol .

Cabe mencionar , que las propiedades del fármaco , varían según la amina utilizada para su síntesis ; de tal forma que se puede aumentar ó disminuir su efecto vasodepresor ó restringir su acción a ciertos sitios específicos de la vñcera cardíaca .

En estudios recientes , Oatis & Rusell¹⁸, demostraron que el propranolol , es ampliamente metabolizado en el cuerpo humano ; expulsándose únicamente , entre un 0.15 y un 0.7 % en forma intacta , por vfa urinaria. Este proceso , es el resultado de oxidaciones , producidas sobre el anillo de propranolol , al parecer en el hígado . Así mismo , identificaron siete isómeros que , en base a la estructura original del propranolol , son presentados en el esquema VII .

Cada uno de dichos isómeros contribuye al efecto total del fármaco , en el organismo .

Esquema VII



- A) $\text{R} = 2' - \text{OH}$
 B) $\text{R} = 3' - \text{OH}$
 C) $\text{R} = 4' - \text{OH}$
 D) $\text{R} = 5' - \text{OH}$
 E) $\text{R} = 6' - \text{OH}$
 F) $\text{R} = 7' - \text{OH}$
 G) $\text{R} = 8' - \text{OH}$

Si bien es cierto , que la utilidad clínica del propranolol ha sido ampliamente demostrada en el tratamiento de gran cantidad de desórdenes cardíacos . También es cierto que su directa acción depresiva , sobre el miocardio , puede llegar a precipitar fallas cardíacas en algunos pacientes . Por lo que es recomendable , tomar precauciones en su administración a personas , que presentan daños en la función ventricular , insuficiencia cardíaca o broncoespasmos , así como a pacientes anestesiados y mujeres embarazadas^{26,27}.

III FASE TEORICA

Whiting¹⁶, dividió la evolución de los procesos de ingeniería química en cinco etapas :

- 1-Etapa de laboratorio
- 2-Modelo pequeño
- 3-Modelo grande ó unidad de desarrollo
- 4-Planta piloto
- 5-Planta comercial

Dentro de ésta secuencia de desarrollo de un proceso ,es la investigación (etapas 1 a 4) la actividad que consume la mayor cantidad de tiempo , y dentro de ella , la etapa de experimentación en planta piloto puede llegar a ser la parte más cara . Por lo cual resulta conveniente extender lo suficiente los programas de investigación en el laboratorio dejando a la experimentación en planta piloto , la función de afinar los parametros que definen a la reacción y la secuencia de separación de los productos .

Respecto al paso de el laboratorio a la planta piloto , existen varios factores determinantes a considerar con el fin de lograr una escalación efectiva del proceso . En general se dan límites al tamaño de la planta , de los cuales el mínimo esta dado por una cantidad de producto suficiente para poder determinar su calidad y los cambios que puede sufrir al modificar las condiciones de operación .

El límite máximo de la planta suele estar dado por la necesidad de fabricar suficiente producto para probar el mercado . Así mismo deben considerarse : 5,34,39

* Las relaciones de flujo .

Diagramas de flujo

desglose en módulos básicos

Diagramas de flujo de equipo

Balances de materiales y energía

* Materiales .

Disponibilidad , sustituibilidad , impurezas

Corrosión , erosión , polvos , humos

Metodos de manejo de materiales

Almacenamiento (intermedio y final)

Desperdicios y disposición de efluentes

Riesgos industriales

* Comportamiento de la reacción ante cambios de temperatura presión , concentración , uso de catalizadores , agitación etcétera

* Equipo y operación .

Selección de equipo

Costo de operación

Especificaciones de regulación

Materiales de construcción

Transmisiones de calor y masas

- * El hecho de que algunos equipos pueden en muchos casos no responder a relaciones de escalamiento constante
- * La facilidad y confiabilidad de el escalamiento de los resultados
- * Metodos alternativos de separación
- * Problemas de purificación del producto y los que se presentan en otras separaciones durante el proceso , así como un principio de preferencia sobre la mejor forma de resolverlos (filtración , extracción , destilación , etc .)
- * Trabajo .
 Personal
 Ahorro de tiempo y trabajo
 Seguridad , simplificaciones en el proceso , especificaciones y vigilancia , desde el punto de vista de los operarios
- * Localización de la planta piloto

En el presente trabajo , reducimos la evolución de nuestro proceso a las dos siguientes etapas :

I-Fase experimental a nivel laboratorio.

La cual , encierra las tres primeras etapas marcadas por Whiting . Iniciándose con pruebas sumamente pequeñas y terminando con pruebas a nivel de desarrollo , en las cuales se manejan cantidades considerables de reactivos , y que nos proporcionan los datos de ingeniería esenciales para la segunda fase , como son :

Los procedimientos básicos

Características de los materiales

Diagramas básicos de flujo

Operaciones unitarias requeridas

II-Fase experimental a nivel planta piloto .

Esta fase , nos proporciona la información y criterios que pueden pasar inadvertidos en la fase anterior . Con vistas a la eventual construcción de una planta comercial .

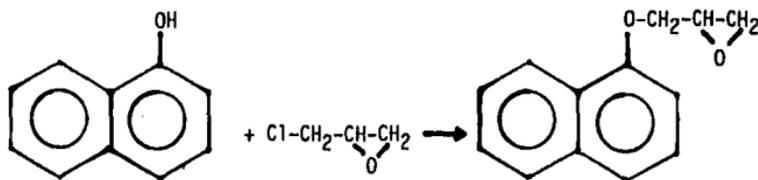
Sin duda , la selección de la ruta sintética , que debe emplearse para obtener los productos deseados , es el paso más importante en el diseño de un proceso . Ya que la ruta utilizada , determina directamente la estructura y complejidad de las operaciones requeridas en el trabajo a nivel de planta piloto .

Así pues , debe seleccionarse aquella ruta que muestre las mayores ventajas tecnológicas y económicas^{5, 39}

Partiendo de lo anterior , la síntesis fue dividida en las tres fases que a continuación se indican :

Fase I -Obtención de éter de propranolol .

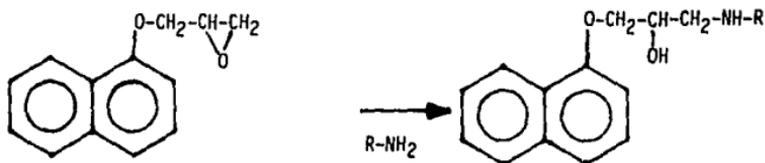
Esta fase , se realiza a partir de α -naftol y epíclorhidrina .



(1)

Fase II - Propranolol base libre.

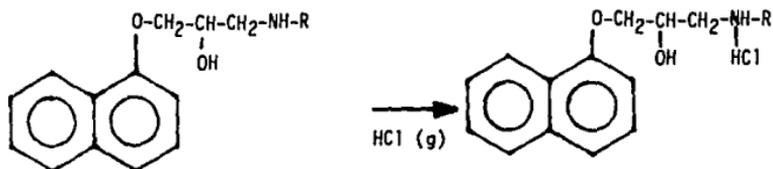
Esta, se obtiene, adicionando al éter epóxico (I), la amina apropiada.



(II)

Fase III - Clorhidrato de Propranolol.

Aplicando una corriente de cloruro de hidrógeno, al propranolol base (II)



(III)

Para la síntesis de fase I , fase fundamental para el éxito del proceso , se siguieron las dos rutas siguientes :

Ruta A .

Utilizando una resina básica de intercambio iónico como catalizador de la reacción .

Ruta B .

Utilizando unicamente el fenolato adecuado .

Ambas rutas , fueron probadas ampliamente , tanto en el laboratorio , como a nivel de planta piloto .
Tratando de seleccionar la que brindara mejores rendimientos de reacción y mostrara ser más eficiente en su traslado y operación en la planta .

A continuación , se mencionan algunas de las - características que motivaron la utilización de una resina de intercambio iónico en la ruta sintética A .^{32,20}

- * La resina puede manejarse y almacenarse fácilmente.
- * Cuenta con una gran estabilidad química , dada su resistencia a medios ácidos y alcalinos ; a agentes oxidantes , y a todos los disolventes comunes . Así como una estabilidad térmica elevada , ya que resiste temperaturas por encima de los 100 °C .
- * Es fácilmente separable de los productos al final de la reacción. Ya que su propia naturaleza permite una

rápida separación por medios mecánicos .

- * Lo anterior trae consigo , la obtención de productos de alto grado de pureza , al eliminarse lavados , destilaciones y extracciones , lo que simplifica el diseño y operación del proceso , evitándose los pasos y equipo asociados con la remoción del catalizador , disminuyendo así los costos .
- * Su densidad , muy similar a las de los disolventes orgánicos más comunes , le permite dispersarse perfectamente , sin necesidad de agitaciones violentas , en el medio de reacción .
- * La resina , puede ser regenerada y lavada , esto aunado a que permanece intacta al terminar el proceso , contribuye a su reutilización , sin que traiga consigo alteraciones en la reacción , ni variación en los rendimientos de la misma .

En cuanto a los tamaños de lote utilizados , en las fases experimentales , se realizaron pruebas , como ya hemos mencionado desde las más pequeñas , de unos cuantos gramos , para intentar las rutas sintéticas que satisficieran las necesidades de la reacción , así como las condiciones básicas de proceso . Hasta los lotes de nivel desarrollo , que alcanzaron volúmenes totales de material cercanos a los veinte litros. Lotes cuyo objetivo fue el de optimizar condiciones de reacción , encontrar los disolventes más adecuados , y las operaciones necesarias pa-

ra lograr la obtención de los productos deseados, con las características y rendimientos esperados .

Esta información , indispensable para poder transferir el proceso a planta piloto. En base a ella y a las dimensiones de la planta , se decidió trabajar en ésta , con lotes de un tamaño , determinado por la cantidad a utilizar del reactivo limitante. El fenol , usado en la fase I de la síntesis. Material respecto al cual , fueron calculadas las proporciones de todos los demás reactivos y disolventes necesarios a lo largo del proceso, mediante el balance de materia, al que nos referiremos más adelante.

Así pues , el tamaño típico de lote en la planta , se fijó en 25 Kg de el fenol ; cantidad que implica el manejo de volúmenes totales de material , no mayores de 120 litros , a lo largo de las diferentes fases del proceso. Cantidad que puede ser manejada sin problema , dada la capacidad del equipo de la planta piloto, sin riesgos y en tiempos de operación relativamente cortos.

Así mismo , los reactores de mayor capacidad con que cuenta la planta , son capaces de controlar el volumen que se alcanza cuando hay espumación en la mezcla reaccionante. Evitando que ésta pueda llegar a penetrar en las tuberías de salida de los mismos, caso en el que no podría impedirse su paso hasta el condensador , con la consiguiente pérdida de materiales y disminución de la conversión total lograda por la reacción .

IV FASE EXPERIMENTAL

Obtención a nivel laboratorio .

Ruta A

En un vaso de precipitado se colocan 33.0 g de la resina intercambiadora , la cual es activada con una solución básica .

A continuación , en un matraz de tres bocas provisto de agitación mecánica , se cargan 9.2 ml de epiclorhidrina y en ella se disuelven 10 g del fenol correspondiente , en un tiempo no mayor a 60 minutos .

Se lleva el sistema a una temperatura de entre 50 y 150 °C y se adiciona la resina (previamente filtrada) . La reacción se mantiene en reflujo con agitación suave y constante durante un tiempo no menor de diez horas .

Al terminar , se filtra la resina y el residuo se somete a una destilación fraccionada , para recuperar la epiclorhidrina sobrante , obteniéndose el éter epóxico .

Inmediatamente después , se adicionan 4 g de una amina apropiada . El sistema se mantiene varias horas a una temperatura menor de 100°C . La amina se recupera por destilación .

El residuo , se enfría y lava con agua acidulada , obteniéndose el propranolol base libre , en forma de un precipitado color crema . Este a su vez se disuelve en un alcohol y a continuación se le burbujea una corriente de cloruro de hidrógeno hasta que se alcanza un pH ácido . Se enfría , obteniéndose cristales de clorhidrato de propranolol .

Obtención a nivel laboratorio .

Ruta B

En un matraz de tres bocas , provisto de agitación mecánica y embudo de adición , se cargan 9.20 ml de epíclorhidrina y se calientan a una temperatura de 100°C .

Por el embudo de adición , se agregan 16 g del fenolato correspondiente , en un período no mayor a 60 minutos , con agitación suave y constante .

La reacción se mantiene en reflujo , durante un tiempo no menor a diez horas .

Durante la reacción , se observa la formación de sal , la cual se filtra con vacío .

A continuación , se somete a una destilación fraccionada , para recuperar el disolvente y la epíclorhidrina sobrantes .

El residuo obtenido (éter epóxico) , se lleva hasta un pH neutro . Enseguida , se adiciona una amina adecuada (4 g) . El sistema se mantiene varias horas a una temperatura menor de 100°C .

Inmediatamente después , se recupera la amina residual por destilación . El residuo , se enfría y lava con agua acidulada , obteniéndose un precipitado color crema (propranolol base libre) , el cual se disuelve en 6.7 ml de alcohol y se le burbujea cloruro de hidrógeno , hasta que alcanza un pH ácido . Se enfría , obteniéndose el clorhidrato de propranolol en forma de cristales blancos .

BALANCE DE MATERIALES

Ruta A

Los datos que se presentan a continuación , se calcularon tomando como base 1 Kg de α -naftol para conocer el consumo estequiométrico de materias primas .

α -naftol	1.000 Kg
Resina	3.300 "
Epiclorhidrina	0.6416 "
Amina	0.4097 "
Agua acidulada	0.5347 "
TOTAL	5.880 Kg

Las recuperaciones de material , y los productos al 100% teórico de la reacción son :

Clorhidrato de propranolol	2.0453 Kg
Resina	3.3000 "
Agua acidulada	0.5347 "
TOTAL	5.860 Kg

BALANCE DE MATERIALES

Ruta B

El consumo estequiométrico de materias primas tomando como base 1 Kg de α -naftol , es el siguiente :

α -naftol	1.000 Kg
NaOH	0.277 "
Disolvente para formar naftalato	0.222 "
Epiclorhidrina	0.6416 "
Amina	0.4097 "
Agua acidulada	0.5347 "
Alcohol para fase III	0.5347 "
TOTAL	3.6190 "

Las recuperaciones y productos , considerando un rendimiento teórico del 100% en la reacción son :

Clorhidrato de propranolol	2.053 Kg
Sal	0.400 "
Disolvente	0.222 "
Agua acidulada	0.534 "
Alcohol	0.408 "
TOTAL	3.617 Kg

Obtención a nivel planta piloto

Descripción del equipo utilizado

Debe mencionarse que la planta piloto , a la cual se transfirió la síntesis , no fue diseñada específicamente para este proceso , por lo cual muchos de los factores que deben tomarse en cuenta para adecuar un proceso a planta piloto , no fueron considerados , así por ejemplo , se tuvo que seleccionar de entre equipo ya existente , el más apropiado para la producción del clorhidrato de propranolol . De igual modo en base a la capacidad de los equipos y sistemas de servicios auxiliares con que se pudo contar , se trabajó en condiciones de presión y temperaturas similares a las utilizadas en el laboratorio . Afortunadamente la síntesis pudo llevarse a cabo dentro de las restricciones mencionadas sin que se vieran afectados los tiempos y eficiencia de reacción .

A continuación se mencionan los equipos finalmente escogidos , y algunas de sus características principales .

Tanto los reactores , como las tuberías de la planta , están fabricados en vidrio . Este material , se seleccionó debido a las siguientes ventajas que presenta :

- *Es resistente a la corrosión
- *Es transparente , lo cual resulta de gran utilidad en el conocimiento del proceso y su adecuado control
- *No proporciona ningún sabor , color u olor al producto

*Es fisiológica y catalíticamente inerte

*Es estable química y térmicamente dentro de sus límites

Los condensadores utilizados en los equipos , se construyeron también en vidrio. Son condensadores de superficie , en forma de serpentín en éstos , el coeficiente de transferencia de calor (y por lo tanto la capacidad misma del condensador) , aumenta al incrementarse la velocidad del agua o salmuera que circula , a través de los mismos , lo cual resulta muy útil para el control de vapores a lo largo del proceso .

Así mismo , los agitadores de los reactores , son de vidrio. Son verticales , de paletas planas , y están colocados en el centro de los reactores .

Debe mencionarse que este tipo de agitador , se emplea muy poco en plantas industriales , debido a que tiende a producir un movimiento de rotación pura y un torbellino por debajo de si mismo . Lo cual entorpece el mezclado perfecto . Sin embargo , dado el tamaño pequeño de los lotes que se manejan resultaron eficientes en nuestro proceso .

Todos los reactores utilizados , están conectados a una bomba central de vacío . Este servicio , resulta de especial utilidad en el cargado de líquidos por diferencia de presiones , a través de las válvulas inferiores de los equipos . Operación que reduce notablemente el tiempo de proceso .

Reactor 1

Este es el reactor principal del proceso , en el , se realizan las fases I y II del mismo , así como , las destilaciones para la recuperación de la epiclorhidrina y la amina , al término de las fases antes mencionadas. Y los lavados con agua acidulada .

Fue seleccionado principalmente debido a su gran capacidad la cual permite el manejo de los volúmenes utilizados y el control de la espumación provocada por las reacciones .

Cuenta también con un embudo de adición , que resulta de gran utilidad para la carga del naftalato de sodio (fase I ruta B) ; dos condensadores y un subenfriador , así como conexión con dos recipientes que pueden utilizarse indistintamente , mediante válvulas de paso , y a los cuales son enviadas las materias primas recuperadas por destilación .

Capacidad 300 lt

Serpentín

área de contacto $1m^2$

Equipo auxiliar :

2 condensadores

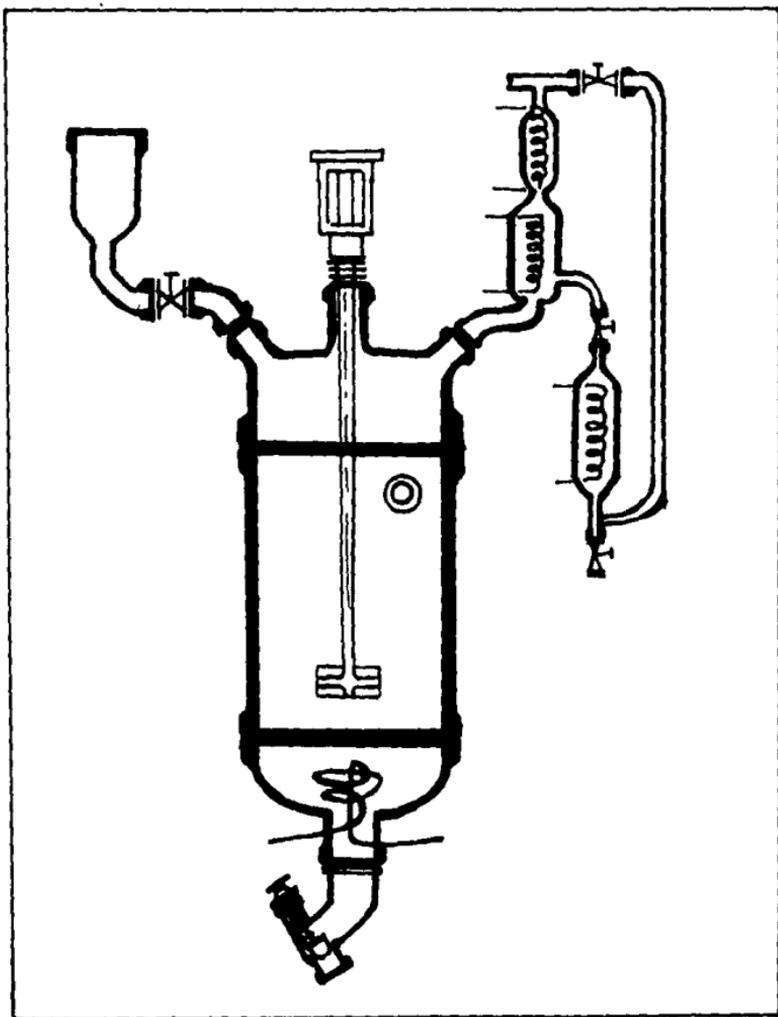
1 subenfriador

Embudo de adición

Servicios : vacío, vapor y salmuera

Esquema VIII

Esquema VIII



Reactor 1

Reactor 2

En este reactor , se realiza la mezcla de la resina de intercambio iónico y la solución básica , correspondiente a la fase I en la ruta sintética A.

Así mismo , es el reactor , en el cual se lleva a cabo el tratamiento de reciclaje de la epiclorhidrina recuperada al término de la fase II en ambas rutas .

Fue seleccionado debido a su capacidad , y al hecho de que cuenta con un embudo de adición , de gran utilidad al realizar la primera operación , antes mencionada.

Capacidad 90 lt

Serpentín

área de contacto 0.6 m^2

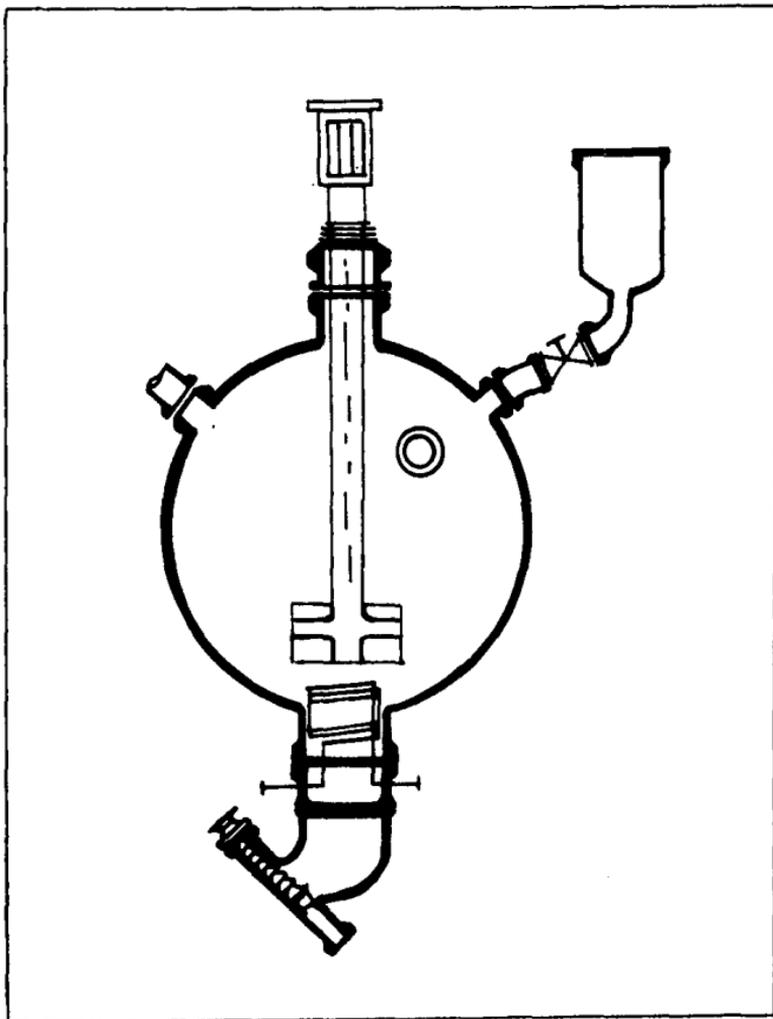
Equipo auxiliar:

Embudo de adición

Servicios : vacío , vapor y salmuera

Esquema IX

Esquema IX



Reactor 2

Reactor 3

Este reactor , se utiliza en el proceso de recuperación de la amina reutilizable .

Su capacidad , aunque pequeña , permite manejar el volumen de amina procedente de la fase II .

El factor principal que llevó a su selección fue , el que cuenta con dos condensadores y un subenfriador , los cuales manejan salmuera. Estos controlan de manera eficaz la fuga de vapores de la amina , durante el reflujo de la misma .

Capacidad 50 lt

Serpentín

área de contacto 0,6 m²

Equipo auxiliar:

2 condensadores

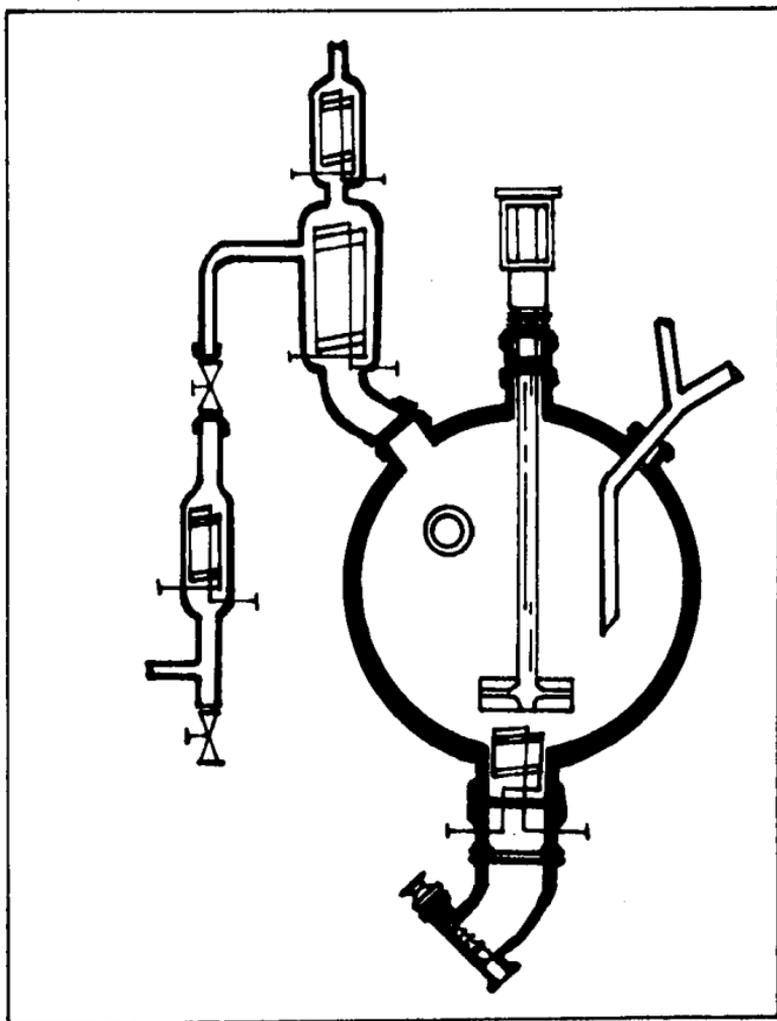
1 subenfriador

tubo borboteador

Servicios : vacío , vapor y salmuera

Esquema X

Esquema X



Reactor 3

Reactor 4

El reactor 4 , se utiliza durante la reacción de fase III del proceso .

Cuenta con un tubo borboteador (ó de burbujeo) , por el cual se suministra el cloruro de hidrógeno , a la solución de propranolol base , previamente formada .

El volumen promedio que ocupa la fase III , es de 120 lt por lo que la capacidad del reactor resulta adecuada para su manejo .

Capacidad 160 lt

Serpentín

área de contacto $1m^2$

Servicios :

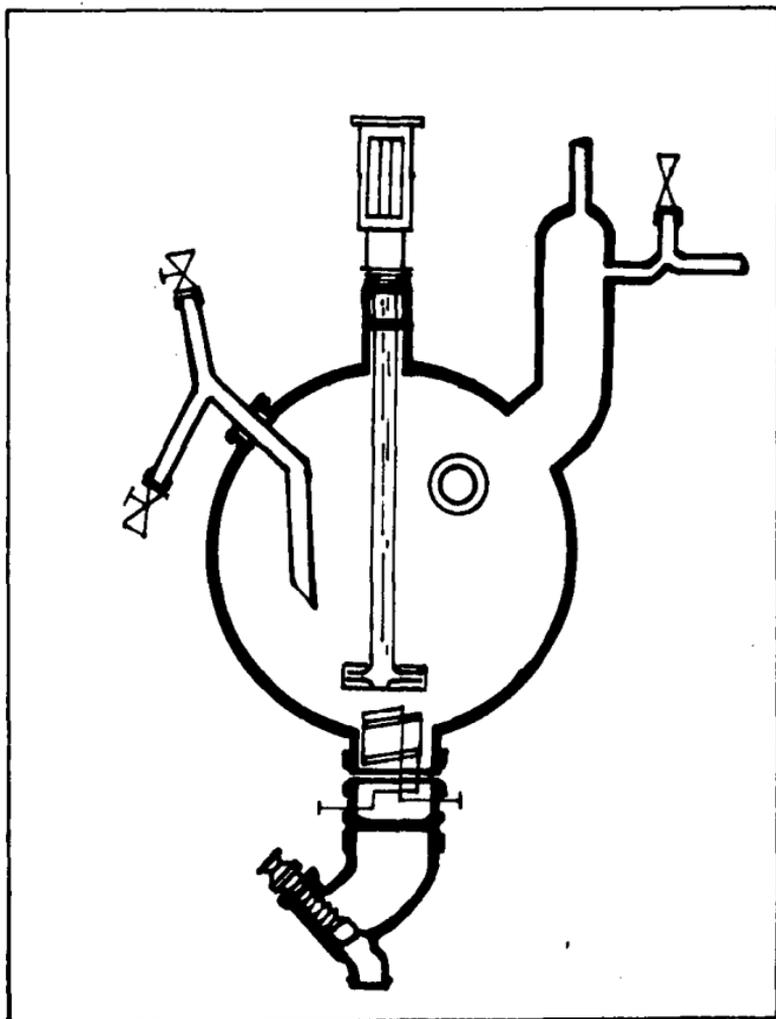
vacío

vapor

salmuera

Esquema XI

Esquema XI



Reactor 4

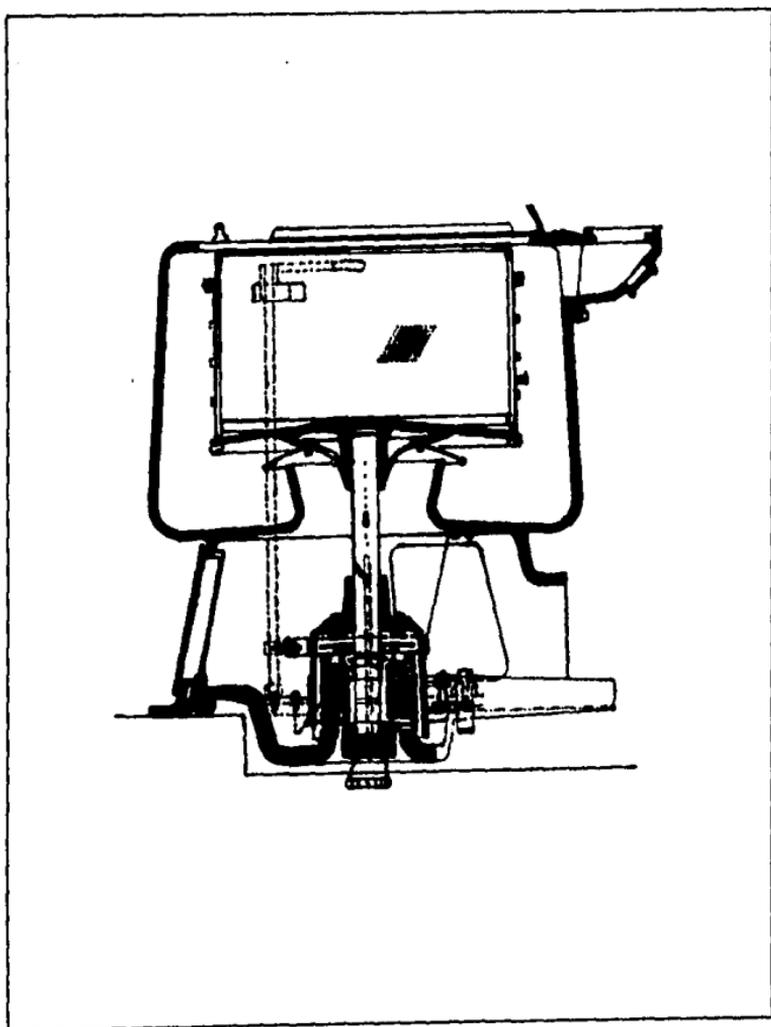
Las cristalizaciones , tanto del propranolol base , como del clorhidrato de propranolol , se realizan en recipientes abiertos , enfriados externamente (depósitos de cristalización) .

En ellos , se descargan las soluciones calientes , ahí se enfrían y depositan los cristales .

Las áreas principales de formación de cristal son las paredes del recipiente , por lo que es conveniente remover continuamente la capa de cristales que las recubre , para acelerar la cristalización así como agitar la solución favoreciendo con ello la transferencia de calor por convección de la misma .¹⁶

Para las filtraciones , se utilizó una centrifuga de cesta perforada , discontinua y de movimiento inferior , similar a la mostrada en el esquema XII . Donde los sólidos son recuperados por la parte superior en una bolsa filtrante , y las aguas madres son extraídas por una salida lateral .²²

Esquema XII

Centrifuga de cesta
perforada

Obtención a nivel planta piloto.

Ruta A

En el reactor número dos , se realiza la activación de la resina intercambiadora , agregando ésta a la solución básica , previamente cargada por diferencia de presiones .

El sistema se deja en agitación , algunos minutos , y después es filtrada en la centrifuga.

Al reactor número uno , se cargan la epiclorhidrina el -
←-naftol y la resina filtrada , llevando el sistema de reacción a reflujo con agitación constante , durante no menos de diez horas.

Al terminar , se filtra la resina (la cual se almacena para ser utilizada en lotes posteriores).

La solución , se somete a una destilación para separar la epiclorhidrina residual , del éter epóxico ya formado . A este último , se le agrega la amina correspondiente , iniciándose la fase II del proceso ; manteniendo agitación y temperatura (menor de 100°C), constantes.

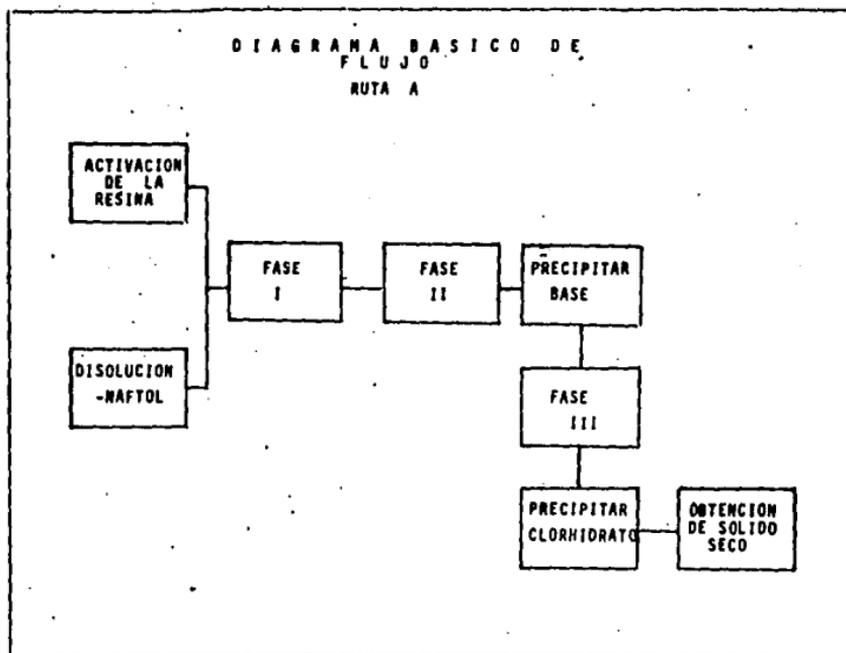
Al terminar esta fase , la amina residual se recupera por destilación .

La solución , se enfría y lava con agua acidulada . Se descarga en los depósitos de cristalización , donde se obtiene el propranolol base

libre . Este , se filtra y se traslada al reactor número cuatro donde se disuelve en un alcohol y se le burbujea una corriente de cloruro de hidrógeno . Hasta que se ajusta al pH indicado .

Durante esta operación , se mantiene agitación constante .

Enseguida , se descarga la solución a los -
cristalizadores , para obtener el clorhidrato de propranolol
el cual se filtra y coloca en charolas para su secado .



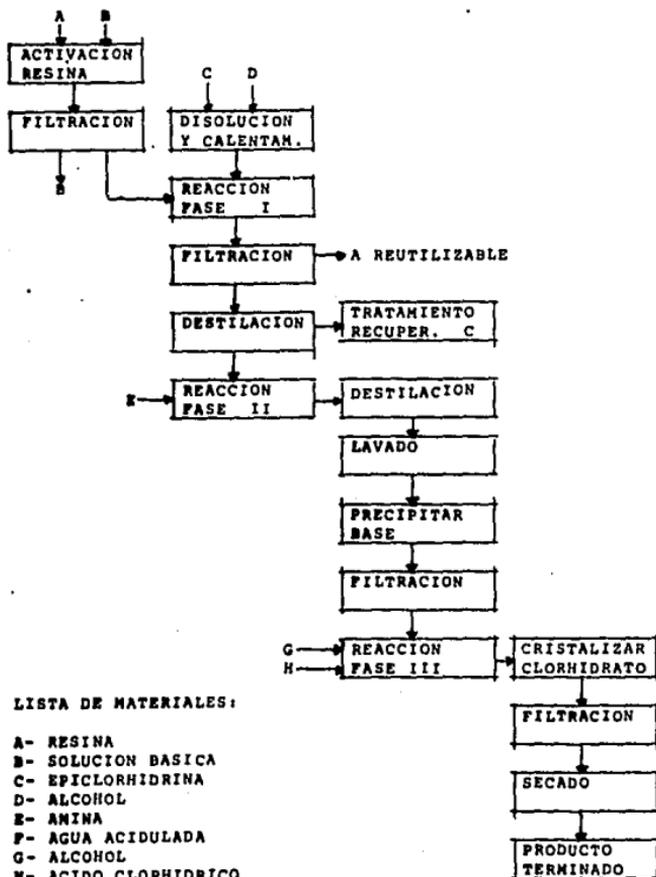


DIAGRAMA DE FLUJO DE PASOS DE PROCESO
 RUTA A

Obtención a nivel planta piloto.

Ruta B

Se carga la epíclorhidrina al reactor número uno , por diferencia de presiones .

El sistema , se calienta hasta 100 °C , y a través del embudo de adición se agrega el naftalato de sodio , previamente formado , manteniendo la agitación y temperatura del reactor , constantes .

La mezcla reaccionante se deja en reflujo durante no menos de diez horas . Terminado este tiempo , se filtra la sal formada .

La solución , ya filtrada , se carga nuevamente al reactor número uno , donde se le somete a una destilación diferencial , para recuperar el disolvente y la epíclorhidrina , que no reaccionó .

Se deja enfriar el residuo (éter epóxico) , y se ajusta a una pH neutro.

Enseguida , se agrega la amina correspondiente .

El sistema , se mantiene varias horas , a una temperatura menor de 100 °C , para completar la reacción de fase II .

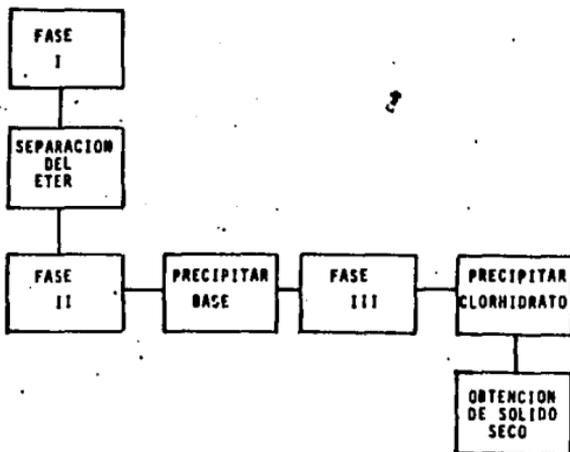
Inmediatamente después , se recupera la amina no consumida , por medio de una destilación .

El residuo , se enfría , se lava con agua acidulada , y se descarga en los depósitos de cristalización , donde se precipita el propranolol base libre.

Posteriormente filtramos , el sólido obtenido es llevado al reactor número cuatro , donde se disuelve en un alcohol y se le hace pasar la corriente de cloruro de hidrógeno . Con agitación constante durante toda la operación , hasta alcanzar el pH indicado .

Descargamos la solución en los cristalizadores , donde se obtiene el clorhidrato de propranolol . Este se filtra en la centrífuga , para después colocarlo en charolas , para su secado .

DIAGRAMA BASICO DE.
FLUJO
RUTA B



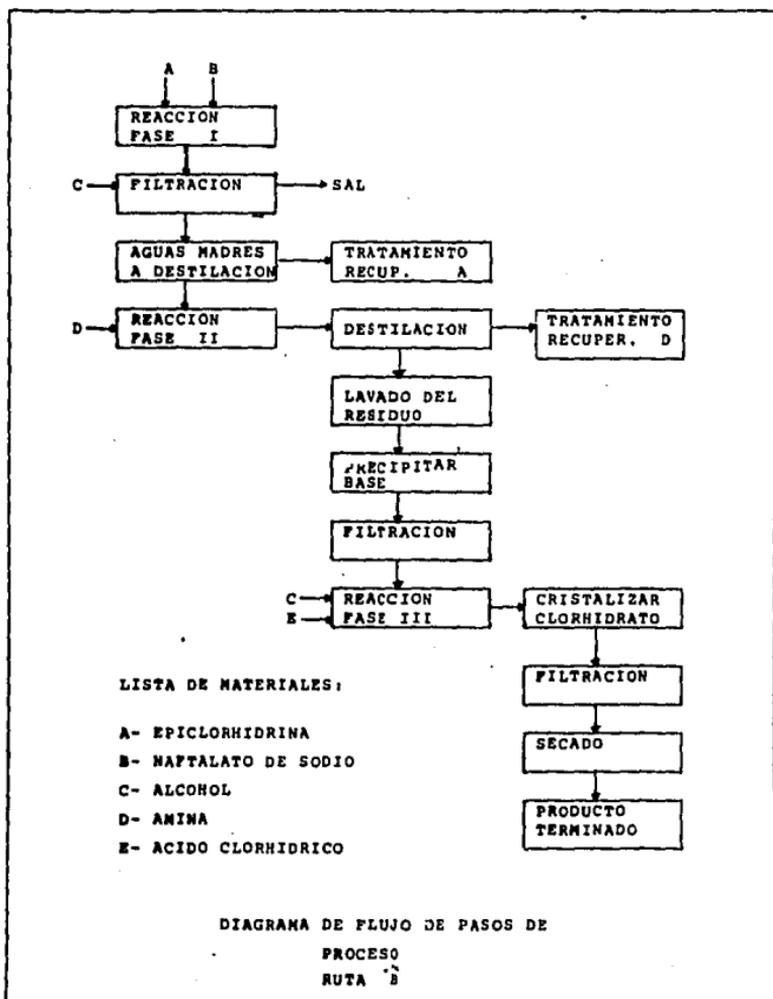


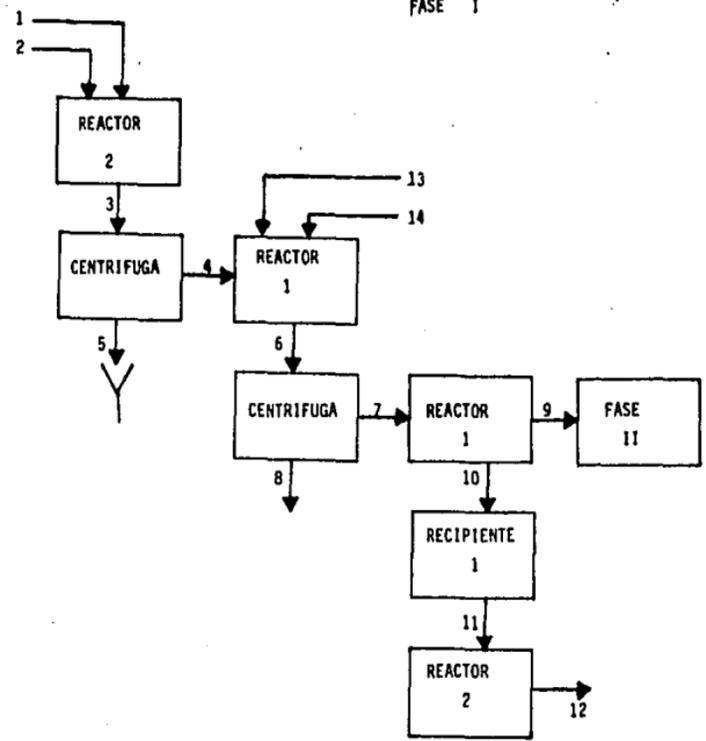
DIAGRAMA DE FLUJO DE EQUIPO (RUTA A)**FASE I****LISTA DE CORRIENTES :**

- 1- RESINA
- 2- SOLUCION BASICA
- 3- RESINA EN SOLUCION BASICA
- 4- RESINA ACTIVADA
- 5- SOLUCION BASICA
- 6- RESINA Y ETER DE PROPRANOLOL
- 7- ETER DE PROPRANOLOL Y EPICLORHIDRINA
- 8- RESINA REUTILIZABLE
- 9- ETER DE PROPRANOLOL A FASE II
- 10- EPICLORHIDRINA RECUPERADA
- 11- EPICLORHIDRINA A DESTILACION
- 12- EPICLORHIDRINA REUTILIZABLE
- 13- FENOL
- 14- EPICLORHIDRINA

DIAGRAMA DE FLUJO DE EQUIPO

ruta A

FASE I



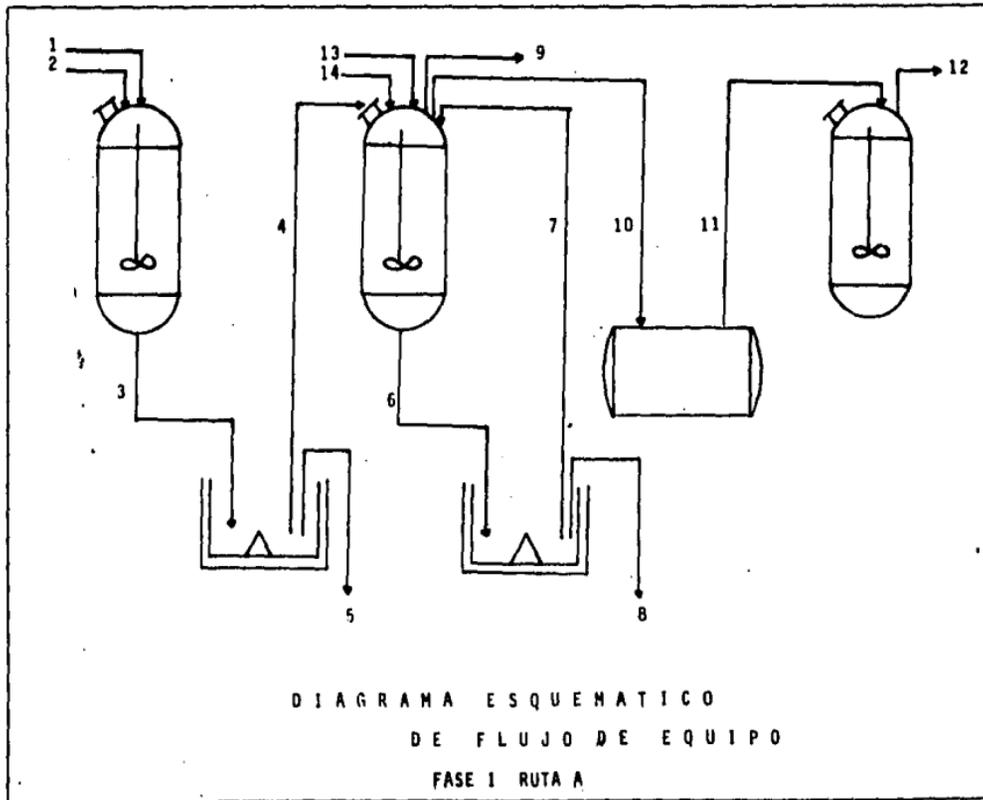


DIAGRAMA DE FLUJO DE EQUIPO (RUTA B)

FASE I

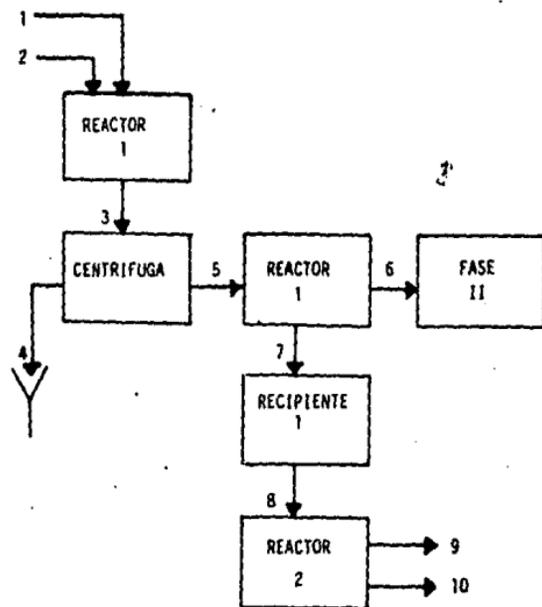
LISTA DE CORRIENTES :

- 1- EPICLORHIDRINA
- 2- NAFTALATO DE SODIO
- 3- ETER DE PROPRANOLOL Y
SAL FORMADOS
- 4- SAL
- 5- ETER DE PROPRANOLOL A
DESTILACION
- 6- ETER DE PROPRANOLOL
- 7- EPICLORHIDRINA Y ALCOHOL
RECUPERADOS
- 8- EPICLORHIDRINA Y ALCOHOL
A DESTILACION
- 9- EPICLORHIDRINA REUTILIZABLE
- 10- ALCOHOL REUTILIZABLE PARA
LAVADO DE EQUIPO

DIAGRAMA DE FLUJO DE EQUIPO

RUTA B

FASE I



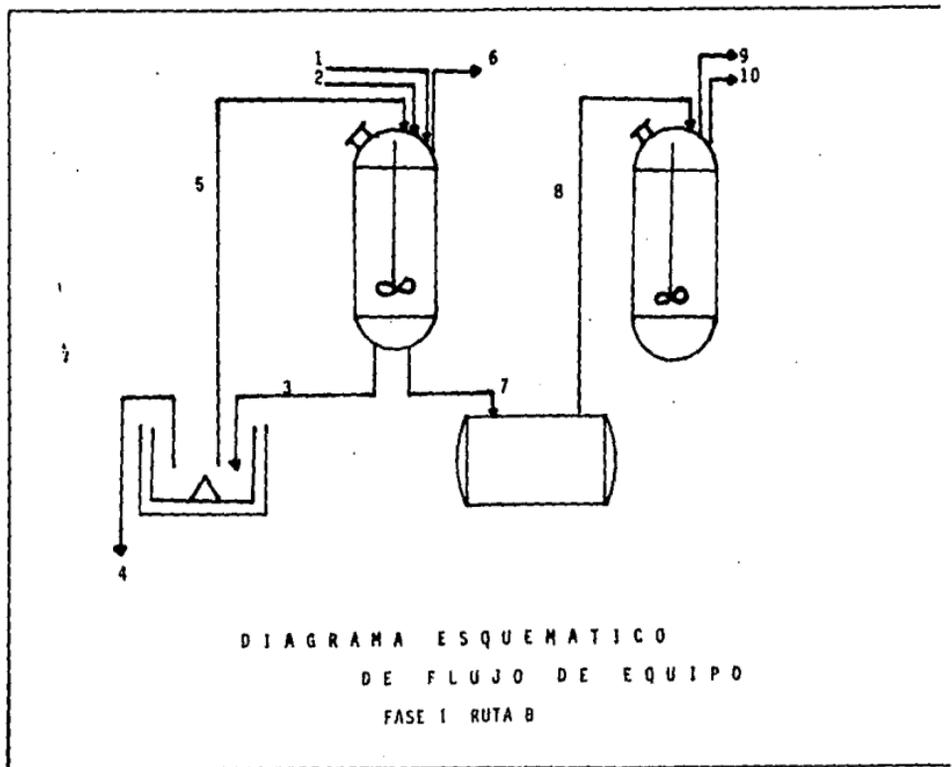
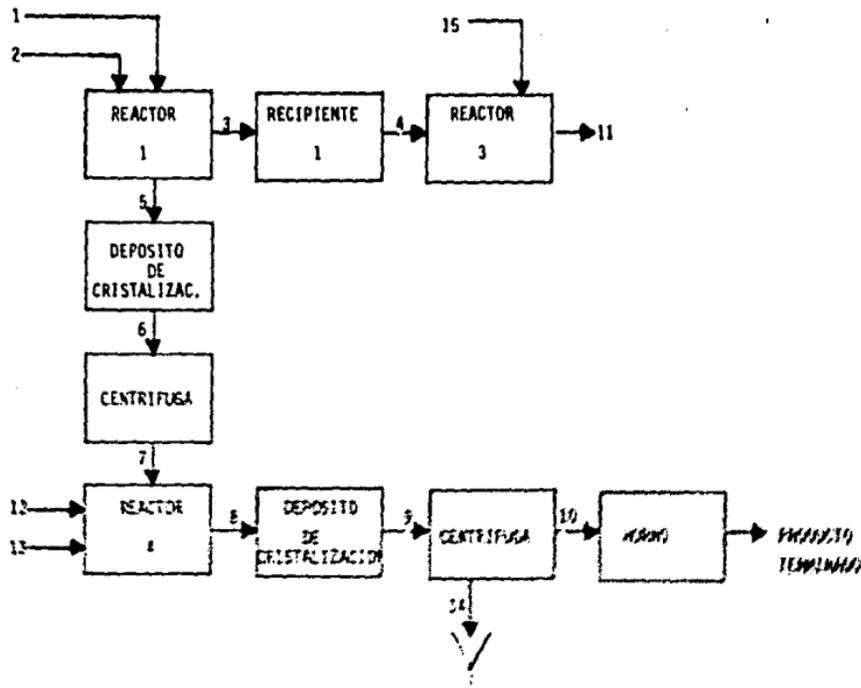


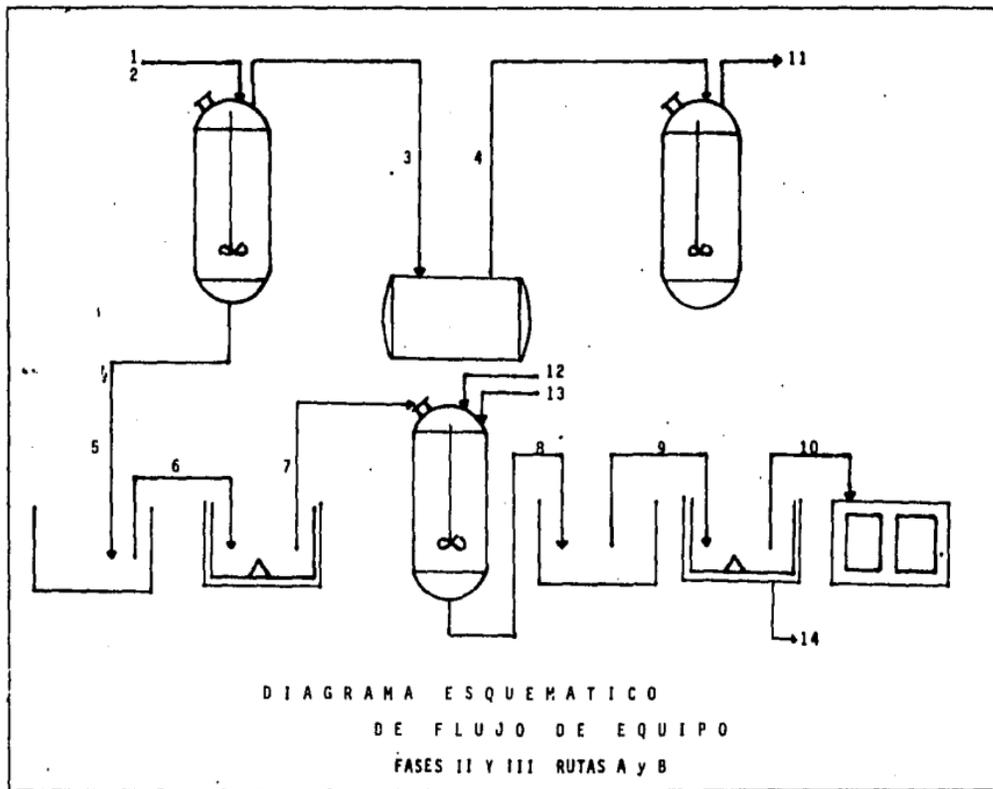
DIAGRAMA DE FLUJO DE EQUIPO (RUTAS A Y B)**FASES I Y II****LISTA DE CORRIENTES :**

- 1- ETER DE PROPRANOLOL
- 2- AMINA
- 3- AMINA RECUPERADA
- 4- AMINA RECUPERADA A DESTILACION
- 5- PROPRANOLOL BASE A CRISTALIZACION
- 6- PROPRANOLOL BASE (SOLIDO) A FILTRACION
- 7- PROPRANOLOL BASE (SOLIDO)
- 8- CLORHIDRATO DE PROPRANOLOL (LIQUIDO)
- 9- CLORHIDRATO DE PROPRANOLOL SOLIO EN SOLUCION
- 10- CLORHIDRATO DE PROPRANOLOL (SOLIDO)
- 11- AMINA REUTILIZABLE
- 12- ALCOHOL
- 13- ACIDO CLORHIDRICO (GAS)
- 14- ALCOHOL

DIAGRAMA DE FLUJO DE EQUIPO

RUTAS A Y B





RESULTADOS

Ruta A	Ruta B
Fase I	
Rendimiento: 89.99%	Rendimiento: 90.29%
Fase II	
Rendimiento: 87.05%	Rendimiento: 87.30%
Pureza: 92.75%	Pureza: 92.93%
Humedad: 0.293%	Humedad: 0.257%
Fase III	
Rendimiento: 91.61%	Rendimiento: 91.99%
Pureza: 99.7%	Pureza: 99.23%
Humedad: 0.11%	Humedad: 0.11%
Nota: Los rendimientos reportados , estan referidos a la fase anterior .	

Tabla 1

CERTIFICADO DE ANALISIS		
Clorhidrato de Propranolol 1-Isopropilamino-3-Naftiloxy-2-Propanol Clorhidrato		
DETERMINACIONES	RESULTADOS	ESPECIFICACIONES
Apariencia	Polvo Cristalino	Polvo Cristalino
Color	Casi blanco	Casi blanco
Punto de Fusión	163-164°C	163-165°C
Solubilidad	Corresponde	Corresponde
Identificación	Corresponde	Corresponde
Metales Pesados	Corresponde	Conforme
Cloruros	Si responde	Conforme
pH en Sol. 1%	6.000	5 - 6
Rotación Esp.	0-25°C	± 1-25°C
Pérdida por secado	0.118 %	No más de 0.5%
Peso Molecular	295.81	295.81

Tabla 2

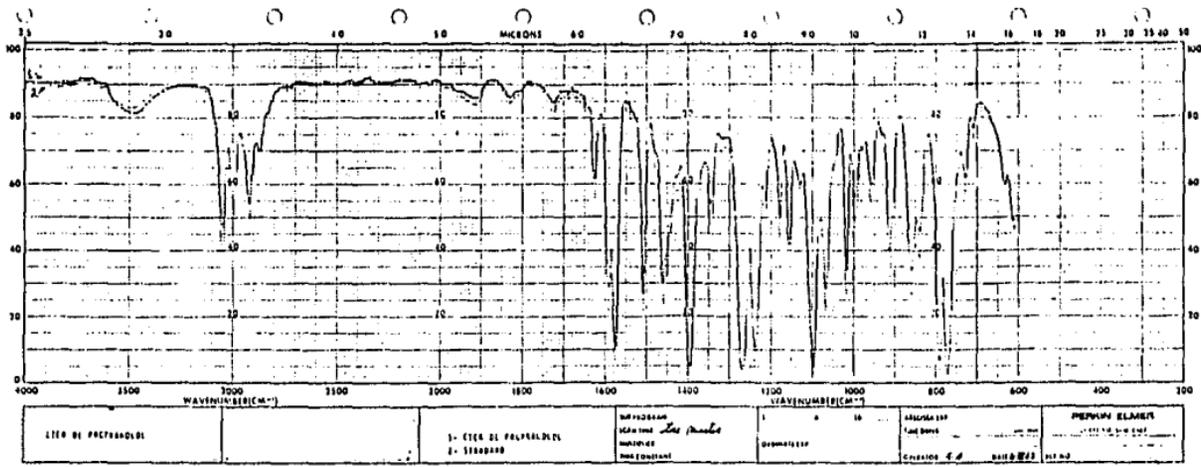
ANALISIS DE INFRAROJOS

ETER EPOXICO		
750 - 800 cm^{-1}	C-H	FLEXION FUERA DEL PLANO
1000-1100	C-H	FLEXION EN EL PLANO
1050-1150	CH-O-CH	ALARGAMIENTO
1280-1300	O-H	FLEXION
1400-1500	CH ₂	ALARGAMIENTO
1490-1510	C-H	
3050-3150	C-H	
BASE DE PROPRANOLOL		
750 - 800 cm^{-1}	C-H	FLEXION FUERA DEL PLANO
1050-1100		
1250-1300	C-N	ALARGAMIENTO
1000-1100	C-H	FLEXION EN EL PLANO
1280-1300	O-H	FLEXION
1490-1510	C-H	NAFTALENOS
1590-1650	C-H	
2500-2580	C-H	ALARGAMIENTO
3000-3050	C-H	ALARGAMIENTO

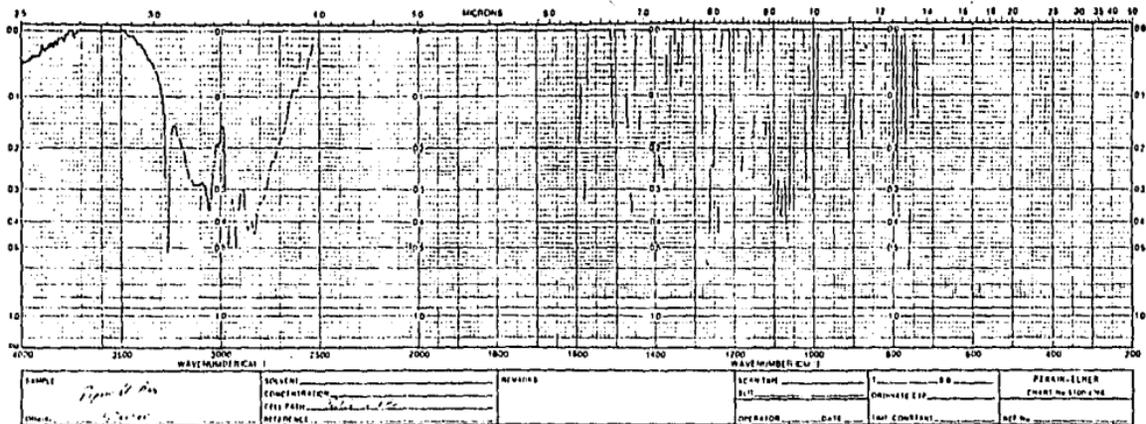
Tabla 3

2800-3000 cm^{-1}		ALARGAMIENTO
3200-3500		ALARGAMIENTO
CLORHIDRATO DE PROPRANOLOL		
750 - 800 cm^{-1}	C-H	FLEXION FUER DEL PLANO
1050-1100		ALARGAMIENTO
1250-1300	C-N	ALARGAMIENTO
1280-1300	O-H	FLEXION
1490-1510	C-H	NAFTALENOS
1590-1650	C-H	
2500-2580	C-H	
3000-3500	O-H	ALARGAMIENTOS
3050-3150	C-H	
2800-3000	N-H	ALARGAMIENTO
3200-3500	N-H	ALARGAMIENTO

Tabla 3 (...continuación)



INFRAROJO ETER EPOXICO



INFRAROJO PROPRANOLOL BASE

Cabe mencionar , que en el proceso de escalamiento de este proceso, se tuvo una enorme suerte ya que se pudo realizar de un modo relativamente fácil ,practicamente sin variar las condiciones originales propuestas en el laboratorio , con los equipos que se contaba para llevarlo acabo . Así pues , las cantidades de materias primas utilizadas en las pruebas a nivel de planta piloto fueron una escalación directa , de las relaciones presentadas en el inicio de este capítulo , tomando como base 25 Kg de el fenol .

Los resultados analfticos se obtuvieron según las técnicas reportadas en USP y BP ³⁸.

Todos los resultados presentados en las tablas: 1,2 y 3 , estan ciento por ciento apegados a la realidad , sin embargo , por tratarse de un fármaco de elevado consumo cuyo proceso de producción se encuentra actualmente en el mercado nacional , se omiten las condiciones reales de proceso , que llevan a su obtención , protegiendose así los derechos de sus fabricantes .

V CONCLUSIONES

Los datos estadísticos , referentes al consumo del 1-isopropilamino-3-1-(1-naftiloxi)-2-propanol desde 1977 , son los siguientes :

AÑO	CONSUMO (kg)
1977	589.9
1978	824.2
1979	1137.5
1980	1325.7
1981	2169.4
1982	1524.3
1983	1761.0
1984	2019.5

De dicho consumo , el sector privado constituyó en los primeros años , el principal consumidor representando en promedio el 58% del mismo . Sin embargo , en los últimos tres años , el sector público , ha aumentado su demanda del fármaco en forma significativa , como puede verse a continuación :

AÑO	CONSUMO (kg)
1977	255.0
1978	349.0

1979	503.0
1980	537.6
1981	1205.8
1982	877.6
1983	990.0
1984	1087.8

Todo ello , aunado a los resultados de este trabajo nos lleva a obtener las siguientes conclusiones.

*Hemos establecido , dos rutas para la síntesis del *i*-isopropilamino-3-1(1-naftiloxi)-2-propanol - (Propranolol) .

De ambas se obtuvo un producto que cumple perfectamente con las especificaciones internacionales del fármaco, como puede apreciarse en las pruebas analíticas a las cuales se le sometió .

*Las dos síntesis , fueron probadas con éxito en planta piloto , siguiendo la técnica desarrollada en el laboratorio . Mostrando ser , no solo factibles de realizarse , sino altamente costeables .
El precio por Kg de producto , siguiendo cualquiera de las rutas , resulta significativamente menor al de importación.

* Puede asegurarse una producción de propranolol a nivel industrial capaz de cubrir completamente la demanda interna del mismo . La cual , seguira en aumento teniendo en el sector público , a su principal consumidor .

Los logros obtenidos de el presente trabajo, han empezado a ser desarrollados por la industria farmacéutica - nacional .

Hata el momento y en base a las síntesis y tecnologías nacidas de esta tesis , se han producido más de 400 Kg de propranolol, que representan el 100% del consumo interno de el fármaco , en el primer trimestre de 1985 .

VI BIBLIOGRAFIA

- 1- R.HOW & R.SHANKS:NATURE,210,p.1336-1338(1966).
- 2- J.AGUSTEIN,P.R.LEEMING Y M.SNAREY:J.MED.CHEM.,16,
1245 (1973).
- 3- H.MILTON,L.HOEFLER,et al:J.MED.CHEM.,18,148 (1975).
- 4- HENLEY & SEADER: EQUILIBRIUM-STAGE SEPARATION OPERA-
TIONS IN CHEMICAL ENGINEERING.Mc GRAW-HILL,NY,1975.
- 5- J.GIRAL,F.BARNES,A.RAMIREZ:INGENIERIA DE PROCESOS,
MANUAL PARA EL DISEÑO DE PROCESOS QUIMICOS APROPIA-
DOS PARA PAISES EN DESARROLLO. U.N.A.M.,1977.
- 6- BLACK & STEPHENSON:LANCET,311 (1962).
- 7- CROWTHER & SMITH:U.K.PATENT.No.994918 (1965).
- 8- C.F.SCHWENDER,et al:J.MED.CHEM.,13,684 (1970).
- 9- C.J.GEANKOPOLIS:PROCESOS DE TRANSPORTE Y OPERACIONES
UNITARIAS,C.E.C.S.A.,1978.
W.D.BAASEL ELSEVIER:CHEMICAL ENGINEERING PLANT DESIGN,
p.77,NY, 1977.
- 10- P.MACHIN,et al:J.MED.CHEM.,26,1570 (1983).
- 11- P.MACHIN,et al:J.MED.CHEM.,27,(1984).
- 12- CROWTHER & SMITH:J.MED.CHEM.,11,1009 (1968).
- 13- H.MEISLICH,H.NECHAMKIN,J.SHAREFKIN:QUIMICA ORGANICA.
Mc GRAW-HILL ;MEXICO,1979.
- 14- A.COX,A.L.HAM,P.R.LEEMING:J.MED.CHEM.,16,11 (1973).
- 15- C.F.SCHWENDER,et al:J.MED.CHEM.,13,684 (1970).
- 16- WHITING: EIGHTH INTERNATIONAL CONGRESS OF APPLIED
CHEMISTRY (1912).

- 17- F.VILBRANDT:CHEMICAL ENGINEERING PLANT DESIGN.,
Mc GRAW-HILL, NY, 1942.
- 18- OATIS & RUSSELL.:J.MED.CHEM., 24, 309 (1981).
P.A.BOND.:NATURE, 18, 721 (1967).
- 19- BADGER & BANCHERO:INTRODUCCION A LA INGENIERIA
QUIMICA ., Mc GRAW-HILL., MADRID, 1981.
- 20- A.R.PITOCHELLI:ION EXCHANGE CATALYSIS AND MATRIX
EFFECTS., ROHM & HAAS, 1972.
- 21- INTERNATIONAL MARKETING SERVICES., MONITOR DE CONSUMO
DE MEDICAMENTOS DEL SECTOR PUBLICO.
- 22- R.H.PERRY & C.H.CHILTON: CHEMICAL ENGINEERS HAND-BOOK,
FIFTH EDITION., Mc GRAW-HILL, 1973.
- 23- A.HOLMES & C.STRATTON.:J.MED.CHEM., 18, 2, 148 (1975).
- 24- SCHOTT-DURAN Co. VESSELS AND STIRRERS.:PROCESS PLANTS
MADE OF DURAN.
- 25- E.ROSENSTEIN & A.MARTIN DEL CAMPO., INDEX MERCK. 7a. Ed.
PRIMASINT MANUFACTUREA AND WHOLESale OF PRIME MATERIALS
AND SYNTHETIC PRODUCTS. : CERTIFICATE OF ANALYSIS,
PROPRANOLOL-HCl., CHEMICAL CONTROL. ZURICH, 1979.
LANCET, 1, 1080 (1964).
- 26- DICCIONARIO DE ESPECIALIDADES FARMACEUTICAS., EDICIONES
P.L.M., S.A., 19a. Edición mexicana.
- 27- M.E.CONDON, et al:J.MED.CHEM., 21, 9, 913 (1978).
- 28- CHEM.ABS.VOL 95., 95:80723 n.
- 29- Mc LAREN & UPCHURCH.:CHEM.ENG., 77, 12, 139 (1970).
- 30- BOX BUTCHER WILDE., AICHE LECTURE SERIES., OHIO (1961).

- 31- HILL & RENDELL.:THE INTERPRETATION OF INFRARED SPECTRA.,
HEYDEN & SON LTD. (1975).
- 32- R.KUNIN:CATALYSIS WITH ION EXCHANGE RESINS.,ROHM & HAAS
Co.,No.127.,1972.
- 33- CONDON,CIMARUSTI,et al.:J.MED.CHEM.,9,913 (1978).
ZAAGSMA & NAUTA.:J.MED.CHEM.,17,507 (1974).
- 34- LATHAM & BURGESS.:ELEMENTOS DE CINETICA DE REACCIONES.,
Ed.MANUAL MODERNO,S.A.,México, 1980.
BLANCO Y LINARTE.:CATALISIS.,Ed.TRILLAS.,México,1978.
SMITH:CHEMICAL ENGINEERING KINETICS.
- 35- I.T.HARRISON,BLEWIS,P.NELSON,et al.,J.MED.CHEM.,13,203
(1969).
- 36- COLTHUP,STAMFORD RESEARCH LABORATORIES.:TABLA DE FRECU-
ENCIAS CARACTERISTICAS DE LOS GRUPOS FUNCIONALES ORGA-
NICOS EN EL INFRAROJO. J. OPTICAL SOCIETY OF AMERICA.
- 37- CHEM.ABS.VOL. 69,106302q,1968;73:120082g,1970;73:120306h
1970; 73:3703z,1970; 73:45198u ,1970.
- 38- UNITED STATES PHARMACOPEIA (USP),1982.
BRITISH PHARMACOPEIA (BP),1982.
- 39- CLAUSEN & MATTSON: FUNDAMENTOS DE QUIMICA INDUSTRIAL.,
Ed.LIMUSA,México,1982.
RASE & BARROW.:PROJECT ENGINEERING OF PROCESS PLANTS.,
JOHN WILLEY & SONS INC. ,NY.,1957.
BAASEL.:PRELIMINARY CHEMICAL ENGINEERING PLANT DESIGN.,
ELSEVIER ,NY.,1977.