

17
2y



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

"SÍNTESIS DEL 1-ISOPROPILAMINO-3-(4-(2-METOXIETIL)-FENOXI)-2-PROPANOL Y TRANSFERENCIA DEL PROCESO A PLANTA INDUSTRIAL."

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
INGENIERO QUÍMICO
P R E S E N T A:
ERIKA SIBEL CARRANZA CASAS



México, D. F.

1991

FALLA DE ORIGEN



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.

I N D I C E

CAPITULO	PAGINA
I. Introduccion	1
II. Antecedentes	9
III. Fase Experimental	22
IV. Resultados	55
V. Conclusiones	66
VI. Bibliografia	68

I. INTRODUCCION

TARTRATO DE METOPROLOL

Introducción.

En las últimas tres décadas tanto los países desarrollados como los que están en vía de desarrollo se han visto en la necesidad de obtener nuevos productos farmacéuticos que sean más eficaces tanto contra las enfermedades ya existentes como contra los nuevos padecimientos que se presentan.

La industria químico-farmacéutica consciente de la necesidad de producir y desarrollar esos productos, muchas veces se ve en la necesidad de implantarlos.

El objetivo de este trabajo es presentar el desarrollo de un farmoquímico fino (metoprolol) a nivel laboratorio y su transferencia a una planta industrial.

El metoprolol -1-isopropilamino-3-(4-(2-metoxietil)fenoxi)2-propa-
nol- se introdujo en el mercado aproximadamente en 1978, y a la fecha es el segundo antagonista beta adrenérgico más utilizado en México.

A continuación se presenta una tabla que muestra los antagonistas beta más utilizados en el mundo. Su principal indicación y las ganancias o ventas que generan su explotación comercial: tabla II.

Nombre	Indicación	Ganancias (Millones de dolares)
Atenolol	Hipertension	420
Propranolol	Hipertension/Angina de pecho/Mi graña	405
Metoprolol	Hipertension	400
Timolol	Glaucoma	215
Pindolol	Angina de pecho/ Hipertension	145
Nadolol	Angina de pecho/ Hipertension	135

Tabla 1.

En ella es posible observar que el metoprolol se encuentra dentro de los diez primeros lugares en ventas de antagonistas beta en todo el mundo.

Esto se debe en buena medida a su acción tan selectiva y eficaz sobre la hipertension.

Es importante mencionar que nuestro pais precisa de la importación del metoprolol, para satisfacer su demanda. Le presenta bajo el nombre de Lopressor, producido por Ciba-Geigy; y también con el nombre de Seloken, producido por Astra Chemicals.

Lo anterior remarca la necesidad de contar con un proceso de obtención al nivel de planta industrial, para poder cubrir los requerimientos nacionales e incluso considerar la posible exportación del mismo.

Es pertinente señalar ciertos puntos sobre los medicamentos mencionados, de manera que lo anterior pueda quedar bien entendido:²³

Los efectos de los medicamentos, favorables o desfavorables, se ejercen generalmente por interacción molecular entre el fármaco y

ciertos receptores específicos, que son los componentes macromoleculares de las células. A partir de esta interacción se originan los procesos que caracterizan el efecto de los medicamentos en el organismo.

Los receptores están localizados en la membrana externa de las células. Son entidades estructurales definidas y, en la mayor parte de los casos, están constituidos por proteínas.

Para que una sustancia sirva como mediador químico de un efecto a través de un receptor, se requiere primero que dicha sustancia se ligue al receptor (afinidad) luego, que produzca un cambio químico desencadenante de la respuesta del órgano efector. fig. 1.

A continuación se enuncian unas definiciones referentes al tema:

- Agonista (estimulante) (del griego agonistes, combatiente).- es el medicamento que produce efectos como resultado de la interacción con el receptor.

- Antagonista.- es el fármaco, desprovisto de actividad intrínseca, pero capaz de producir efectos al inhibir la acción de un agonista específico, por su unión al sitio receptor.

- Receptor adrenérgico.- es una macromolécula, situada en la membrana de la célula efectora. Su estimulación desencadena un mecanismo de reacción tendiente a producir un efecto.

El receptor adrenérgico es el receptor de la adrenalina (como el receptor colinérgico de la acetilcolina).

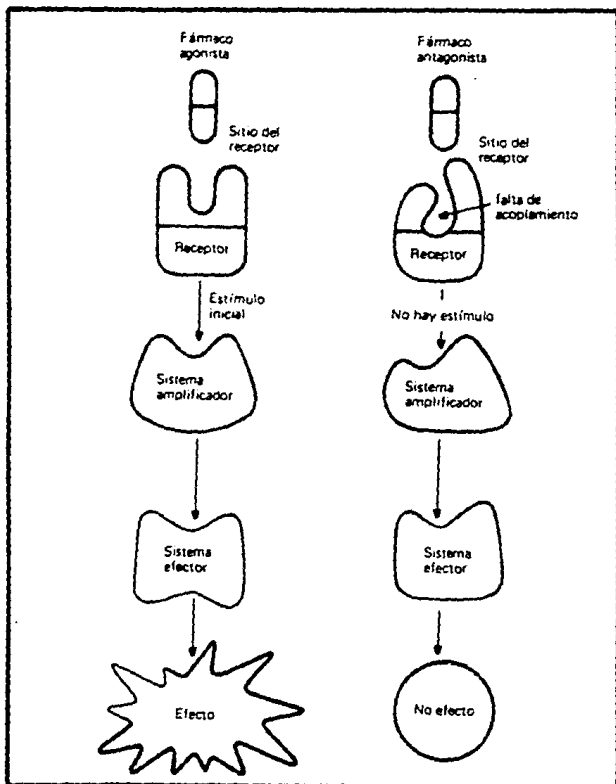


Figura 1.

Los receptores son los que van a establecer la singular especificidad que caracteriza la mayor parte de los efectos de un fármaco. Es probable que esta especificidad represente un proceso selectivo de interacción o unión con los diversos agentes, que los estimulan o inhiben. La actividad de las sustancias dependerá de que éstas puedan unirse a los receptores por medio de alguna estructura complementaria entre receptor y fármaco.

Si la interacción ocurre, el proceso biológico se iniciará o no, según sea que las sustancias que han ocupado el receptor tengan o no la capacidad intrínseca de estimularlo. Para que exista interacción entre medicamento y receptor tiene que haber cierta afinidad entre los dos, o sea cierta atracción. Si como resultado de la interacción se producen los cambios necesarios en la conformación del receptor, se provoca una secuencia de eventos fisicoquímicos que tendrá como resultado un efecto fisiológico. La interacción por sí misma no va a producir necesariamente el efecto; en otras palabras, puede haber fármacos con gran afinidad por los receptores, pero si no producen los cambios de conformación adecuados no ejercerán efecto alguno. Estas sustancias, al ocupar el receptor e inactivarlo, actuarán como bloqueadores.

La clasificación actual de los distintos efectos adrenérgicos es en dos grupos principales: alfa y beta. La tabla 2 incluye algunas acciones mediadas por receptores adrenérgicos.

La estimulación de los receptores adrenérgicos alfa da lugar a respuestas de activación; en cambio la estimulación de los receptores adrenérgicos beta produce respuestas de inhibición. Una de las excepciones a la regla anterior: la activación cardiaca se considera una respuesta de los receptores beta.

α	β
-Vaso constricción. (piel, mucosas, renal, etc.)	-Vasodilatación (β_2) (Musculo esquelético)
-Contracción de la cápsula esplénica.	-Aumento de la frecuencia cardíaca. β_1
-Mídrisis	-Aumento de la contractibilidad cardíaca. β_1
	-Relajación bronquial. β_2
	-Relajación uterina en la mujer. β_2
	-Glucogenólisis β_2
	-Lipólisis β_1

Tabla 2.

Existen distintos tipos de receptores beta en los diferentes tipos de tejidos, esto es existen dos tipos de receptores beta: los betas₁ los betas₂. La diferencia entre estos dos receptores es su actividad y su proporción en corazón y arterias.

En la tabla 3 se aprecian los principales efectos mediados por los receptores beta. Las acciones de los receptores beta incluyen la relajación intestinal y todos los efectos cardiacos sobre frecuencia, contractibilidad, excitabilidad, conducción y periodo refractario.

Betas ₁ (β ₁)	Betas ₂ (β ₂)
Acciones sobre:	
Frecuencia,	Dilatación bronquial
Contractibilidad,	
Excitabilidad,	Vasodilatación Piel Musculos
Relajación intestinal	Relajación uterina.

Tabla 3.

II. ANTECEDENTES

Antecedentes.

El metoprolol es el resultado del estudio de un gran número de antagonistas beta, y por lo tanto tiene a otros compuestos que lo anteceden, de manera que:

En 1962 Black y Stephenson ² presentaron un compuesto que daba buenos resultados como bloqueador adrenérgico beta, llamado pronetanol fig. 2.

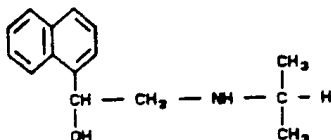


Figura 2.

2-Isopropilamino-1-(2-naftil)etanol
Pronetanol

El pronetanol sin embargo presentó ciertos efectos colaterales tóxicos sobre el sistema nervioso central.

Esto obligó a que se desarrollaran muchos compuestos con los que se buscaba encontrar productos con las cualidades del pronetanol pero sin los efectos colaterales.

Las dos vías generales utilizadas en la mayoría de las síntesis de estos compuestos se ilustran en la fig. 3. ³

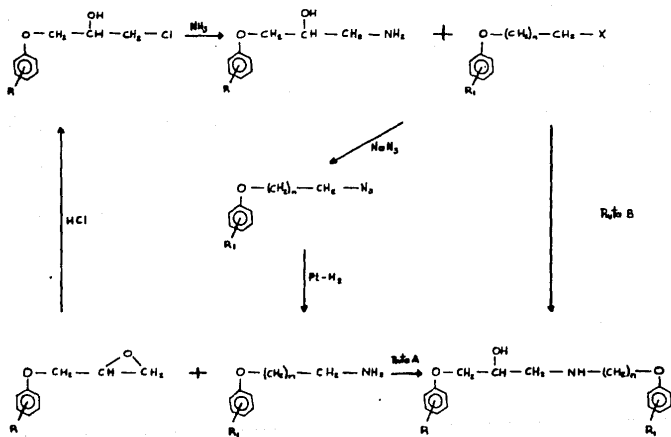


Figura 3.

Los derivados epoxipropano, de la figura anterior se obtienen, según Schwender⁴ de los fenoles adecuados más epiclorhidrina. Muchos de los compuestos encontrados tuvieron poco éxito debido a su baja actividad cardiodepresiva, pero en 1965 Crowther y Smith² dieron a conocer su desarrollo sobre un nuevo producto, el 1-isopropilamino-3-(1-naftiloxi) 2-propanol (propranolol) fig. 4. El propranolol, otro antagonista beta, mostró ser particularmente activo en hipertensión, angina de pecho y migraña; además de carecer de efectos tóxicos tan graves como los de su antecesor pronetanol, por lo que rápidamente fue acogido como el principal agente de su clase para uso clínico.

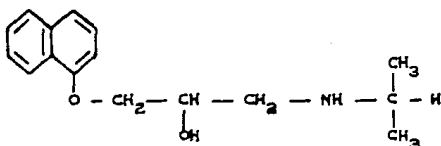


Figura 4.
1-isopropilamino-3-(1-naftiloxi)-2-propanol
Propranolol

Una desventaja del propranolol es que es capaz de bloquear tanto a los receptores β_1 como β_2 . El antagonismo de los receptores β_2 se ha asociado a la precipitación de crisis asmática hipoglucémica (contracción de pulmones) en diabéticos; y por ello se ha intentado desarrollar fármacos con selectividad de acción sobre los receptores β_1 que, por tanto, no presenten tal desventaja.

En 1980 Koskenniska y Eloranta³ desarrollan un nuevo compuesto, el 1-isopropilamino-3(4-(2-metoxietil)-fenoxi)2-propanol (metoprolol), el cual resulta ser aún más eficaz y, sobre todo, más selectivo en su acción que el propranolol, colocándose así en un lugar importante como fármaco en la terapia de enfermedades del corazón. fig. 5.

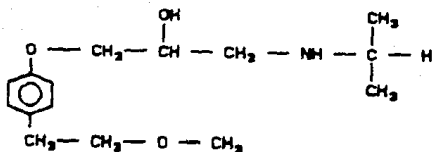


Figura 5.

1-isopropilamino-3(4-(2-metoxietil)-fenoxi)2-propanol
Metoprolol

El metoprolol es un receptor adrenérgico β_1 -bloqueador, el cual, según lo anterior, es altamente selectivo, por lo que, como se mencionaba antes, es de gran importancia.

Para la preparación del metoprolol se tienen tres etapas:

1a. Preparación de un éter epóxico, el cual se obtiene a partir del fenol adecuado que reacciona con epíclorhidrina, fig 6.

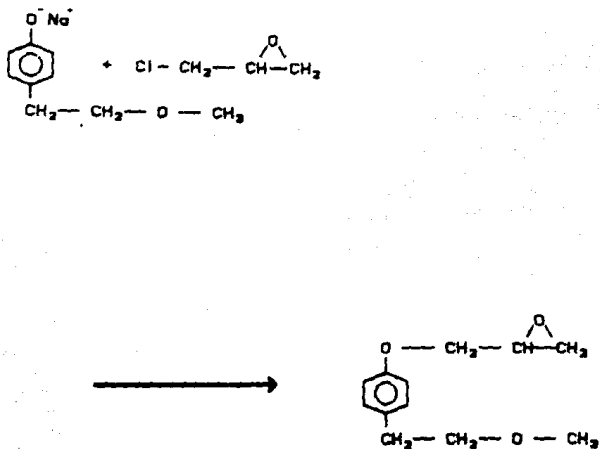


Figura 6.

2a. Obtencion del metoprolol base. Este compuesto se prepara haciendo reaccionar el eter epoxico de la 1a. etapa en adición con la amina apropiada. (Fig. 7).

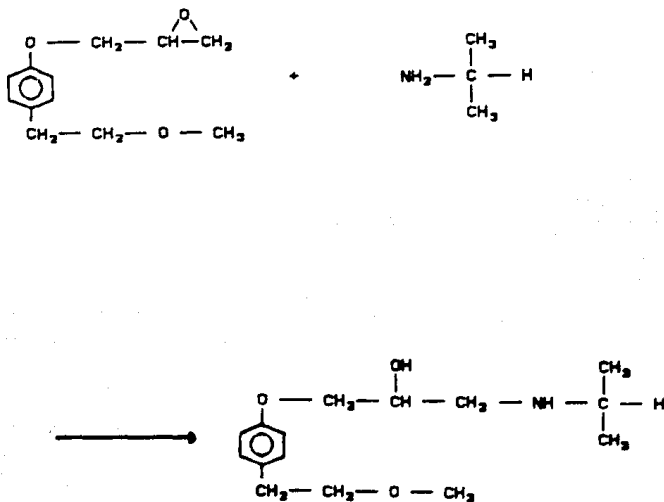


Figura 7.

3a. Por último, a la base se le adiciona d-acido tartárico para formar así la sal correspondiente (Tartrato de metoprolol) y así obtener un producto estable y fácil de manejar. (Fig. 8).

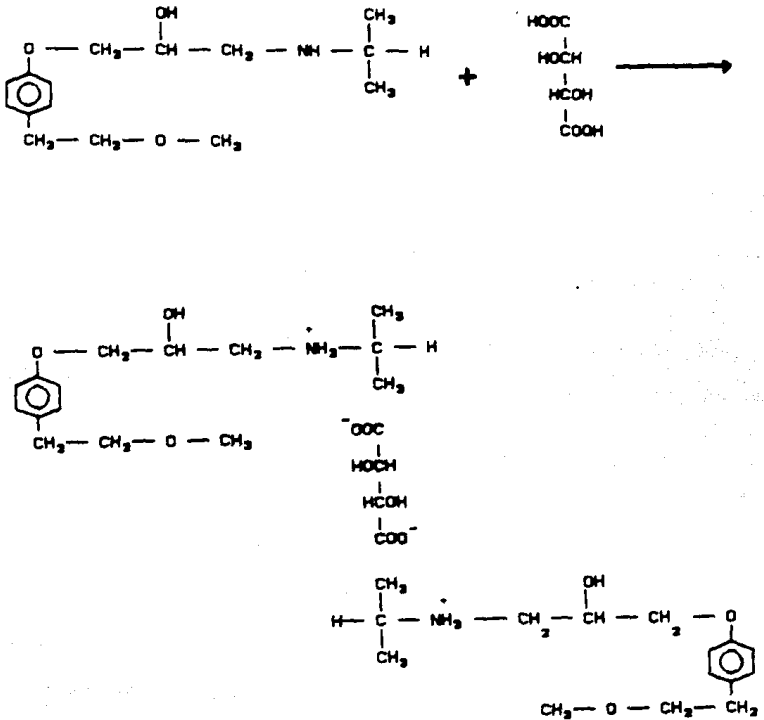


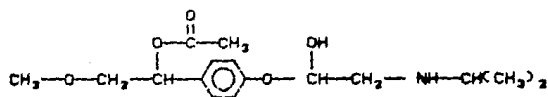
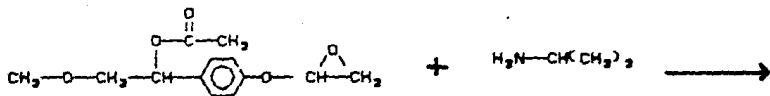
Figura 8.

Lo anterior es una manera de obtener el producto, y es a la cual se enfoca este trabajo; sin embargo, cabe mencionar que existen otras formas para su obtención, por ejemplo:

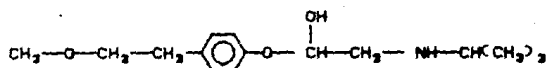
Se parte del 1,2-epoxi-3-(4-(acetoxi-2-metoxietil)-fenoxi)-propano, que se hace reaccionar con isopropilamina para dar el 1-isopropil-amino-3-(2-metoxietil)-fenoxi)-2-propanol.

El siguiente paso es reducir el producto anterior por medio de una hidrogenolisis catalitica o con borohidruro de sodio, obteniendo así el metoprolol, el cual más tarde será convertido a la correspondiente sal del ácido tartárico. fig. 9.

El compuesto 1,2-epoxi-3-(4-(acetoxi-2-metoxietil)-fenoxi)-propano se prepara de 1,2-epoxi-3-(4-(1-hidroxi-2-metoxietil)fenoxi)-propano y anhídrido acético, o a partir del 4-(1-acetoxi-2-metoxietil)-fenol y epiclohidrina.



Reduction
 \longrightarrow



Metoprolol

Figure 9.

Otro ejemplo para la obtencion de el Tartrato de Metoprolol es el siguiente:

En este trabajo se lleva a cabo la formacion de la base de metoprolol bajo condiciones de presion y temperatura altas, ya que se esta reaccion quisiera llevarse a condiciones normales, presentaria una gran dificultad para evitar la evaporacion de la amina (materia prima), la cual tiene un bajo punto de ebullicion (30-33°); a menos de que se contara con equipos muy sofisticados de condensacion y un largo tiempo de reaccion.

Sin embargo, una desventaja del proceso a presion es que la reaccion no puede verificarse respecto a su avance.

Se ha encontrado que la reaccion puede llevarse a cabo a presion atmosferica (afectando un poco a rendimiento) en presencia de un acido de Lewis.

Segun la estructura de la molecula de metoprolol los acido de Lewis que se han seleccionado son a partir del grupo que comprende sales de metales y oxidos de metales tales como: FeCl₂, FeCl₃, AlCl₃, Al₂O₃, BF₃, MgI₂, MgBr₂, CuSO₄, CuCl₂, Cu₂O₃, Cu(COCH₃)₂, NiCl₂, CoCl₂, ZnCl₂, ZnBr₂, SnCl₂, SbCl₃, MnCl₂, Hg₂Cl₂, BaCl₂, Al(C₂H₅O)₃ y CaCl₂.

El Catalizador (acido de Lewis) puede introducirse directamente en el medio de reaccion, y se usa preferentemente en cantidades cataliticas ya que se han comprobado que cantidades mayores no aportan ventajas al proceso. Veamos un ejemplo especifico:

Formacion del metoprolol:

Se adicionan 90 g de 3-(p-(2-metoxietil)-fenoxi)-1,2-epoxipropano sobre 3.5 g de cloruro ferrico (FeCl₃) disueltos previamente en 270 g de isopropilamina y se agita a temperatura ambiente durante 6 horas.

Se remueve la isopropilamina por evaporacion y el residuo se disuelve en 300 ml de tolueno.

La soluci3n de tolueno se extrae con acido clorhidrico 1N.

La fase acuosa es basificada con hidr3xido de sodio 1N y despues extraida con tolueno (300 ml X 3).

Se destila todo el disolvente obteniendo asi 80 g de metoprolol base correspondientes al 70% de rendimiento.

Formacion de el tartrato de metoprolol:

Se adicionan 20 g de metoprolol base sobre 100 ml de acetonitrilo en agitacion.

Se calienta, y mientras el sistema llega a ebullicion se adicionan 5.62 g de acido tartarico.

Toda la mezcla se mantiene en reflujo y con agitacion durante 1 hora.

Se enfria y el precipitado se filtra a vacio y se seca.

Se obtienen 24.85 g de tartrato de metoprolol correspondientes al 96.98% de rendimiento.

A continuacion se muestran los mejores rendimientos obtenidos con diferentes acidos de Lewis:

ACIDO DE LEWIS	CANTIDAD UTILIZADA	RENDIMIENTO
$AlCl_3$	3.5 g; 0.03 mol	96%
$CuCl_2$	3.5 g; 0.03 mol	80%
$MgCl_2$	3.5 g; 0.04 mol	82%
BF_3	3.5 g; 0.05 mol	92%
MgI_2	13.9 g; 0.05 mol	98%
$Al(C_2H_5O)$	10.2 g; 0.05 mol	78%
$NiBr_2$	10.9 g; 0.05 mol	68%
$Co(CH_3COO)_3$	11.8 g; 0.05 mol	64%
CuO	4.0 g; 0.05 mol	62%

Un extenso estudio sobre las propiedades farmacológicas y la eficacia terapéutica del tartrato de metoprolol en la hipertensión y angina de pecho está dado por Brodgen et al⁶. Estudios en ratas y perros indican que el metoprolol se absorbe casi completamente de el tracto gastrointestinal⁷. Estudios en el hombre muestran que el metoprolol se absorbe rápidamente después de la administración oral y es igualmente rápida su distribución hacia los tejidos del cuerpo.

La vida media de eliminación de el metoprolol es aprox. de 3-7 horas en la mayoría de los pacientes y es independiente de la dosis ó de la duración de la terapia.^{8,9,10}

La droga después de haber ingresado al organismo sufre una biotransformación extensiva (por todo el cuerpo, y es desechada principalmente por los riñones.

Después de una administración oral, aproximadamente solo el 3% de la dosis no se aprovecha, ya que es desechada, y el 10% después de una administración intravenosa.¹¹

Por otro lado, las inyecciones intravenosas deben administrarse únicamente a los pacientes agudos que esten hospitalizados, en donde se disponga de facilidades para monitorear el electrocardiograma y la presión arterial del paciente en tratamiento. En los pacientes asmáticos se suele recomendar un tratamiento simultáneo con un estimulante β_2 (como propranolol).

Hay que actuar con prudencia en los pacientes diabéticos insulino dependientes. El metoprolol no debe administrarse durante la gestación y la lactancia, excepto si los beneficios fueran superiores a los riesgos; en tal caso, debe mantenerse en estrecha observación al feto y al recién nacido o al lactante al pecho por si se presentaran efectos secundarios indeseables.¹²

III. FASE EXPERIMENTAL

Fase Experimental.

En esta fase está comprendido tanto el trabajo en el laboratorio como el trabajo en la planta industrial.

La 1a. etapa (laboratorio) es sin duda la más larga, ya que en ella debe desarrollarse una técnica de obtención del producto, optimizando rendimiento, calidad y costo. Lo anterior debe hacerse conjuntamente con una serie de consideraciones con respecto al accesible manejo del proceso en la planta, de manera que, cuando el proceso sea llevado a esta no se presenten graves problemas de adaptación.

Los puntos que se consideraron para la transferencia a planta son los que se mencionan a continuación: ^{13,14,15,16,17}

- a) Balance de materiales
- b) Posibles impurezas en los materiales
- c) Almacenamiento de materiales
- d) Almacenamiento del producto
- e) Confiabilidad en el escalonamiento de resultados
- f) Seguridad en el proceso

La segunda etapa resulta más rápida si es que la primera se encuentra completa ya que se trata de escoger cuidadosamente el equipo, preparar al personal que manejará el proceso y hacer una detallada verificación sobre las condiciones de seguridad necesarias tanto para el personal como para la planta.

Primera etapa. Laboratorio.

1o. Se elaboró una técnica para pilotos muy pequeños y se trabajó sobre ella hasta obtener el producto.

2o. Cuando ya se tuvo el producto se procedió a hacer la optimización de la técnica, haciéndola lo más sencilla posible sin sacrificar los mejores resultados del producto.

Se hicieron 80 pilotos pequeños para tener la técnica definitiva y 10 pilotos más grandes para verificar el cambio de escala.

Cabe mencionar que el tamaño de los primeros 80 pilotos se fijó en 25g del fenol, y el de los 10 restantes en 100g del fenol.

OBTENCION DEL TARTRATO DE METOPROLOL.

Laboratorio con 25g del fenol.

Parte A. Obtención del éter de metoprolol.- A partir de p-2-metoxi-etil-fenol y epiclorhidrina.ig.so.

A. En un matraz de tres bocas provisto con agitación magnética, termómetro y embudo de adición, se cargan 120 ml de epiclorhidrina.

Por el embudo de adición, se adicionan 28.5 g del fenolato correspondiente con agitación constante en un tiempo de adición de 50 minutos.

La reacción se lleva a reflujo y se mantiene así por 5 horas, observando a lo largo de este periodo la formación de sal, la cual se filtra a vacío al término del tiempo indicado.

Después se destila para recuperar la epiclorhidrina que no reaccionó.

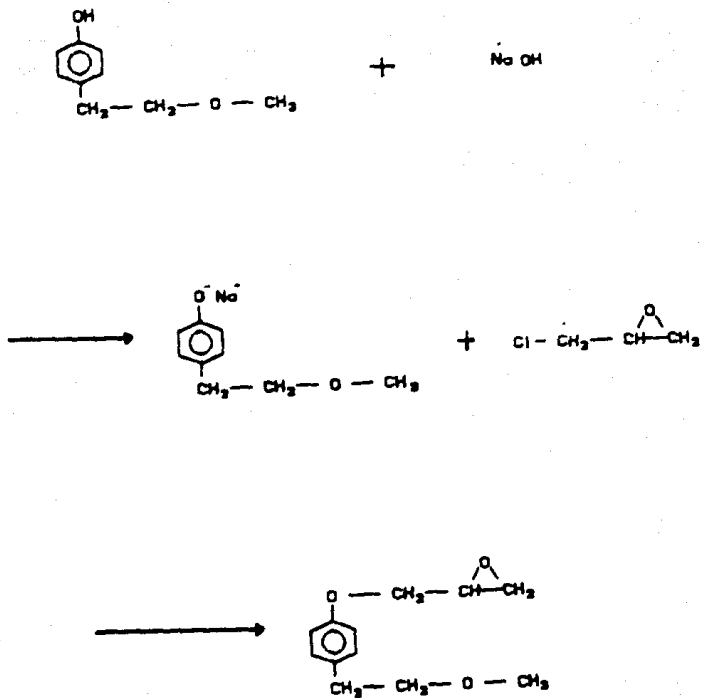


Figure 10.

Parte B. Obtención del metoprolol base. - Se hace reaccionar el éter epóxico de la parte A e isopropilamina. fig. 11.

B. Al residuo obtenido (éter epóxico) se le adiciona 155 ml de isopropilamina y la mezcla se mantiene por 8 horas a una T=120°C.

Finalizado el tiempo anterior, la amina que no reaccionó se recupera por destilación y el residuo (base de metoprolol) se disuelve en 200 g de alcohol y se filtra para retirar la sal residual de la primera filtración.

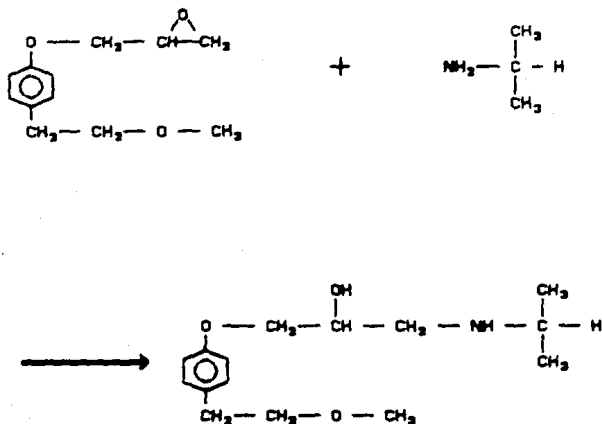


Figura 11.

Parte C. Formación del tartrato de metoprolol.- Se adiciona ácido tartárico a la base de metoprolol. fig 12.

C. El filtrado se carga en un matraz de tres bocas provisto de agitación mecánica y se calienta a una T=100°C, después se adicionan 12.3 g de ácido tartárico y 800 g de disolvente, se enfria obteniendose tartrato de metoprolol como un precipitado blanco.

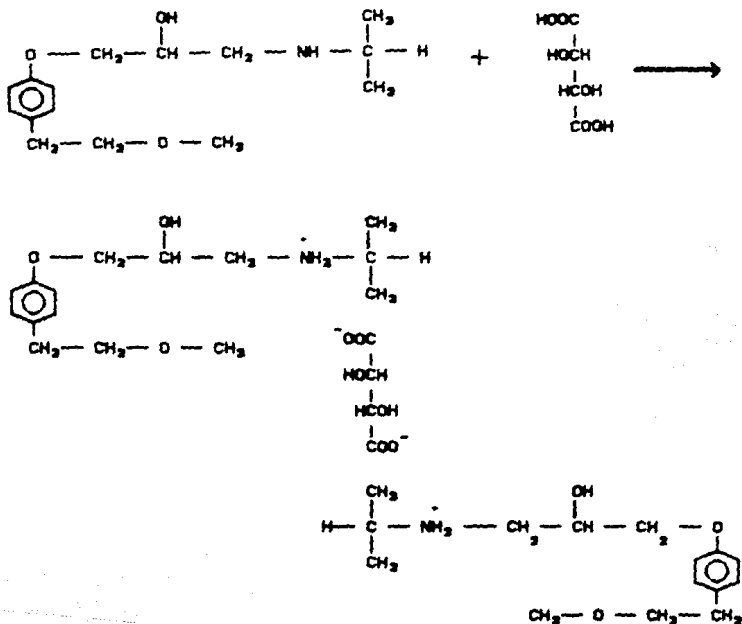


Figura 12.

Balance de materiales.

Entrada:

p-2-metoxietil-fenol	25.0 g
NaOH	5.6 g
Epiclorhidrina	141.6 g
Isopropilamina	108.3 g
Alcohol para la parte B	200.0 g
Acido tartárico	12.3 g
Disolvente para la parte C	600.0 g
Total	1093.8 g

Salida:

Tartrato de metoprolol	56.3 g
Sal (NaCl)	9.6 g
Agua (H ₂ O)	3.0 g
Epiclorhidrina sin reaccionar	126.4 g
Isopropilamina sin reaccionar	98.6 g
Alcohol para la parte B	200.0 g
Disolvente para la parte C	600.0 g
Total	1093.9 g

Tabla 4.

Como se ve en la tabla 2 el rendimiento teórico de obtención de tartrato de metoprolol es 50.25 g equivalente al 100%.

El rendimiento real obtenido en el laboratorio es de 38.25 g equivalente al 88 %.

A continuación se presenta la tabla 3 con la relaciones molares en el proceso.

Producto	PM (g/mol)	Densidad (g/ml)	Peso (g)	Vol. (ml)	Moles	Rel. molar
p-2-metoxi- etil-fenol	152		25		0.1645	1.0
NaOH	40		6.6		0.1645	1.0
Epiclorhidrina	92.5	1.18	141.6	120	1.5308	9.3
Isopropilamina	59	0.694	108.3	156	1.8356	11.2
Acido tartárico	150		12.3		0.1645	1.0

Tabla 5.

Dentro del trabajo preliminar a la planta se toman en cuenta las propiedades físicas y químicas de las materias primas, de manera que puedan tomarse todas la precauciones pertinentes en el manejo de éstas, ya que hay casos en donde los efectos tóxicos pueden ser fatales.

A continuación se presentan especificaciones y propiedades de las materias primas más importantes del proceso:

- P-2-METOXIETIL-FENOL.C₈H₁₀O₂.¹⁸

PM. 152g/mol

Aspecto Cristales incoloros o ligeramente cafés.

Identificación Positiva por espectro infrarrojo.

Pureza No menos de 99% de área determinada por cromatografía de gases.

Los cristales son ligeramente irritantes, debe manejarse con precaución.

- EPICLORHIDRINA, $C_2H_4Cl_2$, ^{19,20,21.}

PM. 92.53g/mol

Aspecto Líquido incoloro.

Densidad (20-25) 1.17-1.18 g/ml

Pureza No menos de 99.0% de área por cromatografía de gases.

Humedad No más de 0.05% por Karl Fisher.

Altamente tóxico, cancerígeno, corrosivo.

Puede ser fatal por inhalación o ingestión. Sus vapores son irritantes para los ojos, mucosas y el tracto respiratorio. Al contacto se absorbe por la piel y puede causar irritación. Repetidas exposiciones pueden causar daño en los pulmones, el hígado, los riñones y provocar reacciones alérgicas de la piel.

En caso de exposición tomar atención médica inmediatamente. Si fué por inhalación dar respiración artificial de boca a boca o con oxígeno. Si hubo contacto lavar la zona con grandes cantidades de agua durante 15 min. quitando la ropa contaminada.

Debe manejarse con guantes, mascarilla de vapores tóxicos, lentes de seguridad y bata.

Mantener lejos del calor y flamas y conservar en lugares frescos y secos.

Reacciona violentamente con ácidos y bases, aminas, amoniaco, sodio, Zn, Mg, Al y sus compuestos. Los haluros pueden llevar a la autopolimerización.

Sus productos de descomposición son gases tóxicos de HCl y fosgeno.

-ISOPROPILAMINA, C₃H₇N^{19,20,21}

PM 59.08 g/mol

Aspecto Líquido incoloro.

Densidad (20-25) 0.680-0.695

Pureza No menos de 99.0% de área por cromatografía de gases.

Humedad No más de 0.5% por Karl Fisher.

Olor Característico a amoníaco.

Corrosivo y tóxico.

Causa quemaduras por inhalación, ingestión ó absorción por la piel. Es altamente destructiva para las mucosas, el tracto respiratorio, ojos y piel. La inhalación puede tener resultados fatales como espasmos, inflamación y edema de la laringe y bronquios, pneumonitis química y edema pulmonar. Contactos prolongados causan irritaciones severas.

En caso de contacto lavar con grandes cantidades de agua por 15 min. quitando la ropa contaminada. Si es en los ojos levantar los párpados y lavar. Si la intoxicación ocurre por inhalación dar respiración artificial y consultar al médico.

Debe manejarse con guantes, mascarilla de vapores tóxicos, lentes de seguridad y bata.

Mantener lejos del calor, chispas, flamas abiertas. Extremadamente flamable.

Reacciona con ácidos, cloruros de ácido y agentes oxidantes fuertes.

La descomposición térmica puede producir CO, CO₂, y óxidos de nitrógeno.

Segunda Etapa. Obtención a nivel planta industrial.

Es importante aclarar que el equipo de la planta está diseñado especialmente para producción de productos químicos finos, por lo cual, la adaptación del proceso no presentó ninguna dificultad llevando a cabo la síntesis dentro de restricciones sin verse afectados tiempos y eficiencia de reacción.

Descripción del equipo que se utiliza.

A continuación se mencionan los equipos utilizados y sus características principales:

REACTOR 5, fig. 19.

El reactor 5 es el principal en el proceso, ya que en él se llevan a cabo las etapas I y II del proceso con sus respectivas destilaciones.

Tiene una buena agitación para la espumación causada, y su capacidad permite el buen manejo de volúmenes.

Capacidad	1800	Lts.
Diámetro	1.15	mts.
Largo	2.14	mts.
Acero Inox.	304	

Servicios:

- Vacío
- Vapor
- Salmuera
- Agua de enfriamiento

Equipo auxiliar:

- Medidor de pH
- Medidor de temperatura
- Medidor de presión
- Condensador de venteo
- Scrubber de fibra de vidrio
- Condensador de reflujo

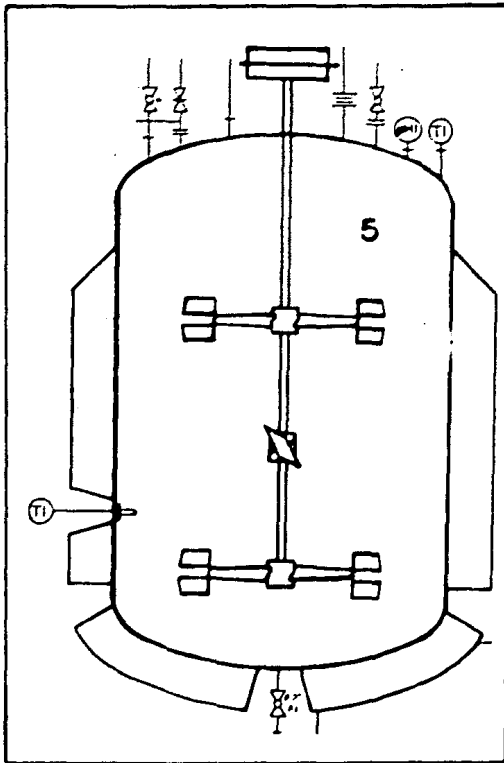


Figura 13.

REACTOR 6/17-14.

Este es un reactor cristalizador de fondo cónico en el cual se lleva a cabo la cristalización del producto, está diseñado especialmente para este tipo de operaciones pues la forma de los agitadores permite remover continuamente la capa de cristales que pudiera pegarse a las paredes del reactor sin estropear el producto.

Capacidad	2200	lts.
Diámetro	1.25	mts.
Largo	2.15	mts.
Acero Inox.	304	

Servicios:

Vacío

Vapor

Salmuera

Agua de enfriamiento

Equipo auxiliar:

Medidor de pH

Medidor de temperatura

Medidor de presión

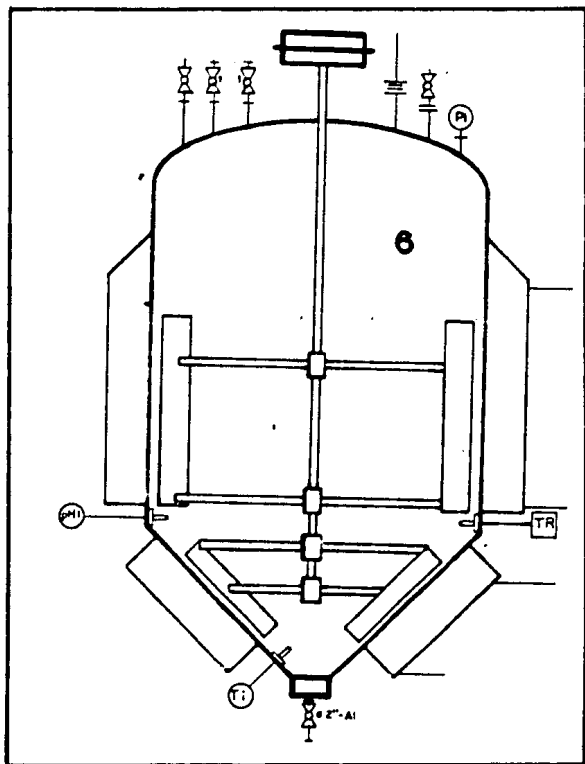


Figura 14.

FILTRO PRENSA, fig. 19.

El filtro prensa es utilizado para la primera filtración de la sal, terminando la primera etapa.

FILTRO DE CARTUCHOS, fig. 10.

El filtro de cartuchos se usa para filtrar la base de metoprolol ya que se requiere un filtrado con mayor eficiencia para retirar completamente la sal (NaCl) formada por la reacción de la primera etapa.

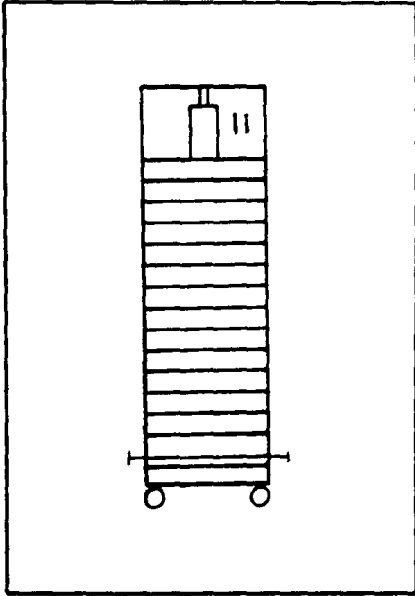


Figura 15.

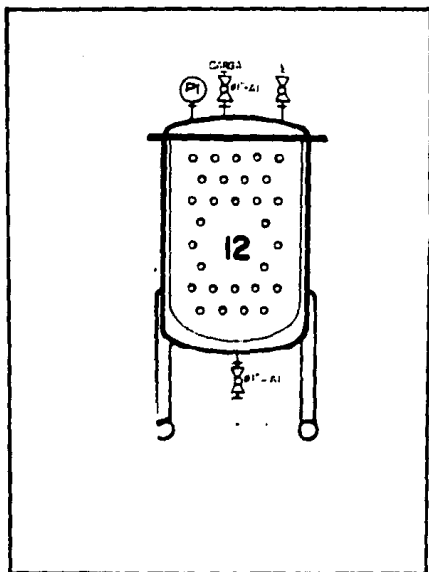


Figura 16.

SCRUBBER,fig. 17.

El scrubber se usa para la destilación de la isopropilamina ya que es importante que la condensación de este compuesto sea muy eficiente debido a que es muy volátil e inflamable, como se puede apreciar en las especificaciones mencionadas en la parte del laboratorio.

CENTRIFUGA HORIZONTAL,fig. 18.

En este equipo se filtra el producto final. Tiene 10 Hp y es de acero inoxidable.

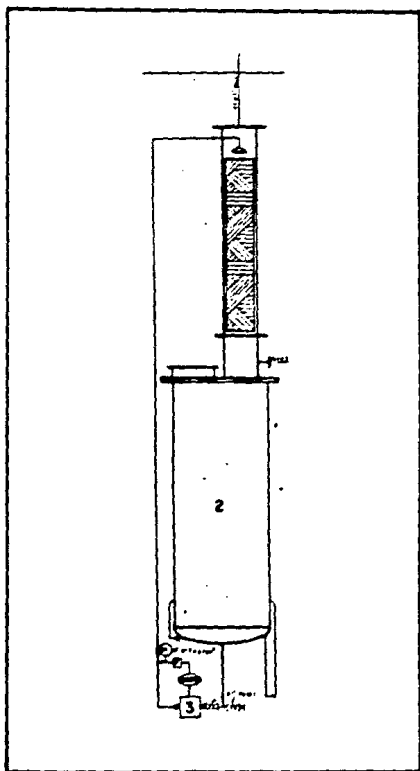


Figure 17.

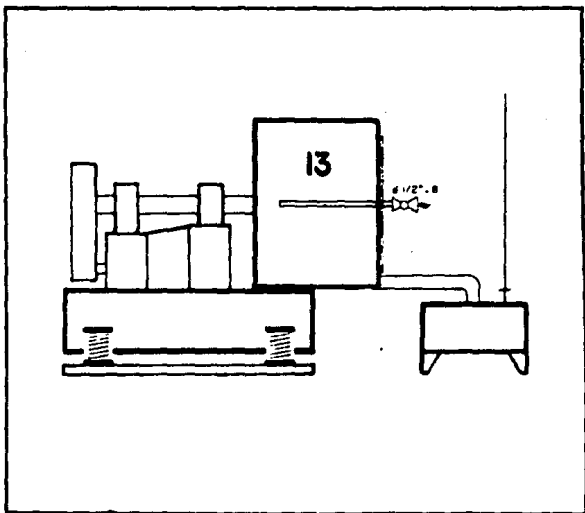


Figura 18.

Técnica de Obtención en planta industrial.

A. Se carga la epíclorhidrina, con condiciones de vacío al reactor número cinco, previamente limpio y seco.

Se adiciona el fenolato de sodio, previamente formado con presión de nitrógeno sobre la epíclorhidrina en un tiempo de adición de 60 minutos, manteniendo agitación constante y temperatura ambiente.

Terminada la adición, la mezcla se calienta hasta reflujo y se mantiene así durante 5 horas.

Al finalizar el tiempo de reacción se filtra la sal formada.

La solución ya filtrada se carga nuevamente al reactor número cinco en donde se destila a vacío para recuperar la epíclorhidrina que no reaccionó.

B. Se deja enfriar el residuo (éter epóxico), y se adiciona la isopropilamina.

La mezcla se calienta a 120°C y se mantiene así por 8 horas con agitación constante.

Mientras se lleva a cabo la reacción, se prepara el scrubber con una solución de HCl al 2% recirculando con bomba neumática.

Los venteos del reactor número cinco que descargan al scrubber deben estar abiertos en el momento en que se inicie la destilación.

Terminado el tiempo de reacción se destila recuperando así la amina que no haya reaccionado.

El residuo (base de metoprolol) se enfría y se le adiciona el alcohol.

La mezcla se filtra nuevamente en el filtro de cartuchos para retirar la sal residual de la primera filtración.

C. El filtrado se envía al reactor número seis para la precipitación.

Se calienta a 100°C , se adiciona el ácido tartárico y el disolvente.

Después se enfría obteniéndose tartrato de metoprolol.

Este se filtra en la centrifuga para después ser colocado en el secador rotatorio.

DIAGRAMA BASICO DE FLUJO

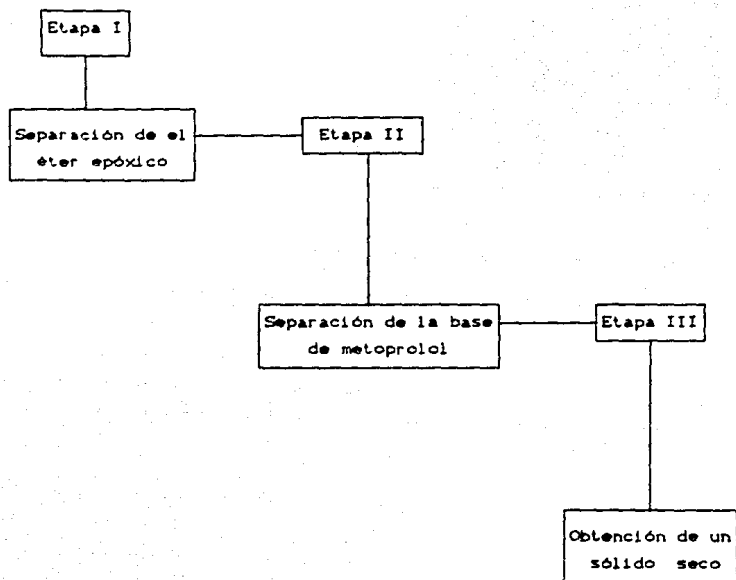


Figura 10.

DIAGRAMA DE FLUJO DE PASOS DEL PROCESO

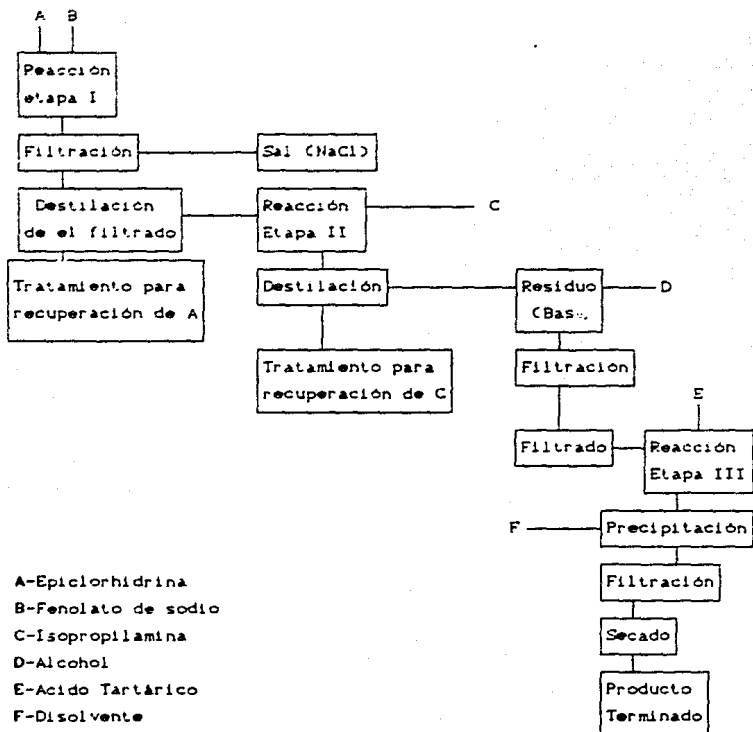


Figura 20.

Diagrama de flujo de equipo. Etapa A.

Lista de corrientes:

- 1- Epiclorhidrina.
- 2- Fenolato de sodio.
- 3- Eter epóxico de metoprolol y sal formados.
- 4- Sal (NaCl).
- 5- Eter epóxico para destilación.
- 6- Eter epóxico de metoprolol.
- 7- Epiclorhidrina recuperada.

DIAGRAMA DE FLUJO DE EQUIPO.

ETAPA A.

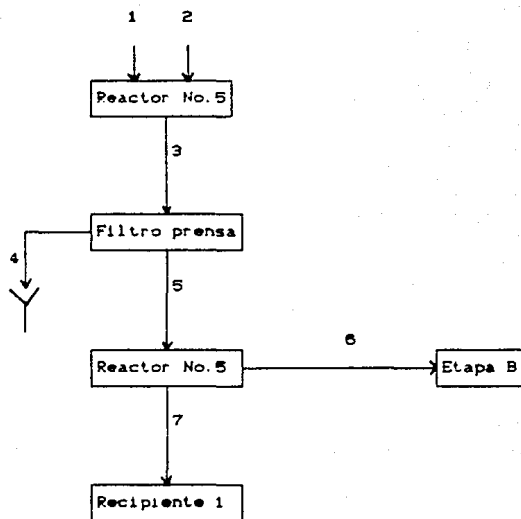


Figura 21.

DIAGRAMA ESQUEMATICO DE FLUJO DE EQUIPO

ETAPA A.

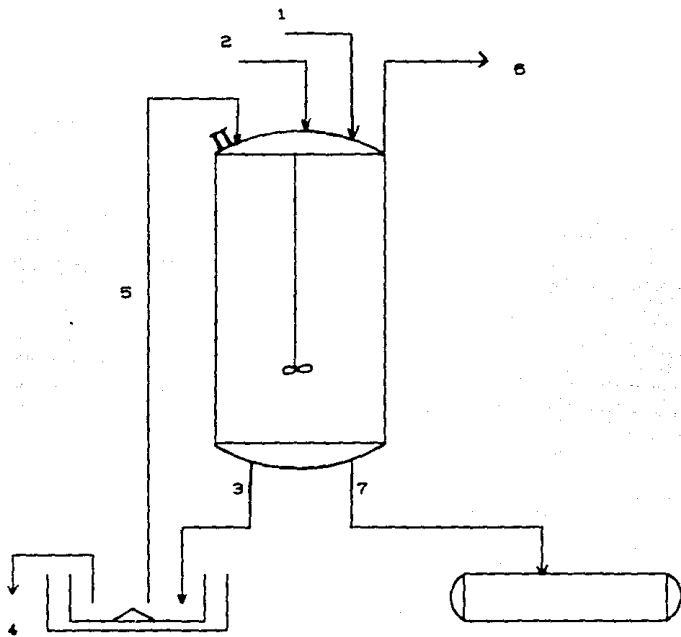


Figura 22.

Diagrama de flujo de equipo. Etapa B y C.

Lista de corrientes:

- 1- Eter epóxico de metoprolol.
- 2- Isopropilamina.
- 3- Isopropilamina recuperada.
- 4- Base de metoprolol y sal residual.
- 5- Sal (NaCl).
- 6- Base de metoprolol para precipitación.
- 7- Acido tartárico.
- 8- Disolvente.
- 9- Tartrato de metoprolol sólido en aguas madres.
- 10- Alcohol.
- 11- Aguas madres de alcohol y disolvente para recuperación.
- 12- Tartrato de metoprolol sólido húmedo.
- 13- Tartrato de metoprolol sólido seco.

DIAGRAMA DE FLUJO DE EQUIPO

ETAPA B Y C.

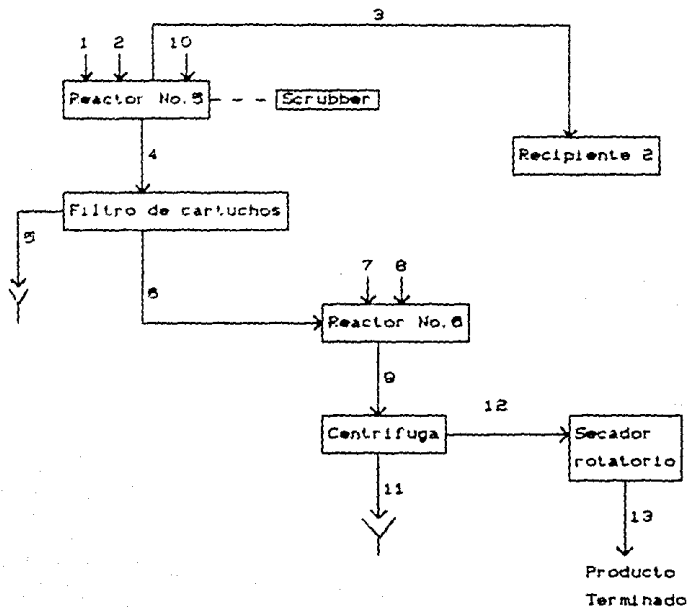


Figura 23.

DIAGRAMA ESQUEMATICO DE FLUJO DE EQUIPO

ETAPA B Y C.

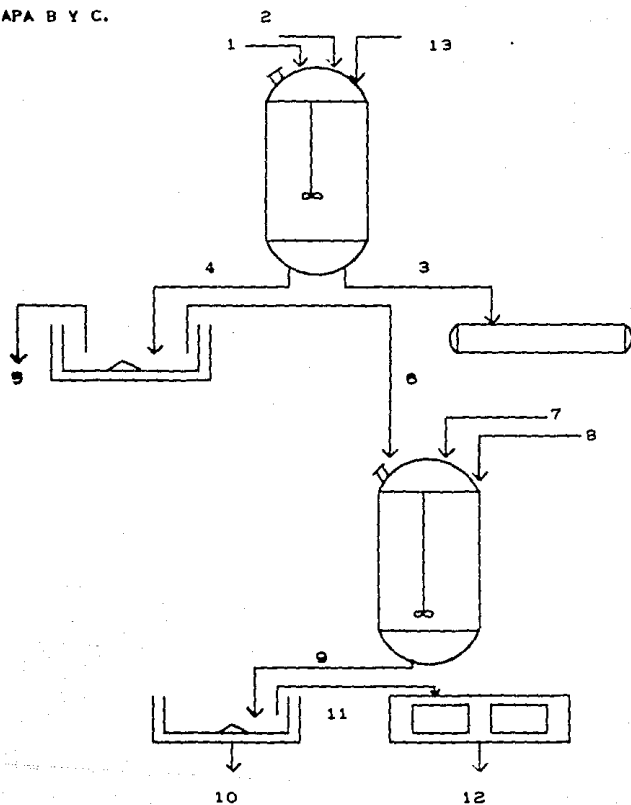


Figura 24.

IV. RESULTADOS

RESULTADOS.

Etapa A. Rendimiento = 98%

Etapa B. Rendimiento = 97%

Etapa C. Rendimiento = 88%

Pureza = 99.3%

Los rendimientos anteriores están referidos a la etapa anterior.

Rendimiento global = 84.8%

Especificaciones del Producto terminado.

Tartrato de Metoprolol

Peso molecular	:	684.82
Aspecto	:	Polvo blanco, inodoro.
Identificación	:	Positiva por espectro en infrarrojo.
pH	:	De 6.0 a 7.0, en una solución de 1 en 10 de agua.
Ensayo	:	No menos de 99.0 y no más de 101.0% de $(C_{15}H_{25}NO_2)_2 C_8H_8O_6$, calculado sobre la sustancia seca.
Rotación específica	:	Entre $+6.5^\circ$ y $+10.5^\circ$, determinada a $20^\circ C$ en una solución que contenga 200 mg en cada 10 ml.
Pérdida por secado	:	No más de 0.5%.
Residuos a la ignición	:	No más de 0.1%.
Metales pesados	:	No más de 0.001%.
Pureza cromatográfica	:	Pasa la prueba.
Arsénico	:	No más de 2 ppm.

Tabla 6.

Certificado de análisis del producto obtenido.

Tartrato de metoprolol

Peso molecular	:	584.82
Aspecto	:	Polvo blanco, inodoro.
Identificación	:	Positiva por espectro en infrarrojo.
pH	:	6.45
Ensayo	:	99.3%
Rotación específica	:	+7.5°
Pérdida por secado	:	0.09%
Residuos a la ignición	:	0.03%
Metales pesados	:	Pasa la prueba.
Pureza cromatográfica	:	Pasa la prueba.
Arsénico	:	Pasa la prueba.

Tabla 7.

Análisis de Infrarrojos.

Eter epóxico

820	cm ⁻¹	Fina	Aromático con sustituyente en posición para
1100		Fina	Eter aromático o alifático
1160		Fina	Eter aromático o alifático
1220 - 1240		Doble fina	Eter aromático
1370		Fina	Banda propia de metilo
1440		Fina	Metilos y metilenos
1490		Fina	Metilos y metilenos
1600		Fina	Núcleo de fenilo
2800 - 3000		Ancha (o serie)	Alifáticos y metóxido alifático en 2850
3000 - 3050		Hombro	Aromáticos y epoxi terminal en 3050

Base de metoprolol

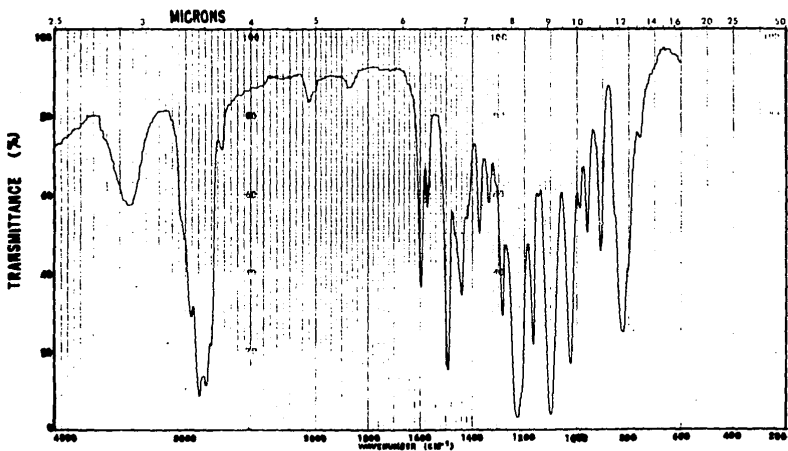
800		Fina	Aromáticos sustituidos en posición para
1095		Fina	Eter
1170		Fina	Isopropilo
1355		Fina	Metilos
1370		Fina	Metilos
1440		Fina	Metilenos y metilos
1495		Fina	Amina secundaria
2800 - 2950		Ancha (o serie)	Alifáticos
3000 - 3150		Ancha	Alcoholes/Aromáticos
3250 - 3300		Fina	Amina secundaria

Tabla 8.

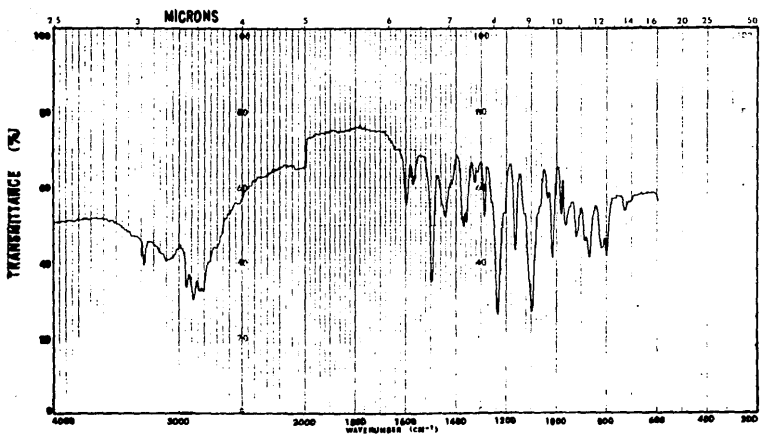
Tartrato de metoprolol

1170	Fina	Isopropilo
1390	Fina	Carboxilato
1500	Fina	Amina secundaria
1580	Fina	Carboxilato
2750 - 3000	Ancha (o serie)	Alifáticos y amina secundaria
3250 - 3450	Ancha	Grupos -OH

Tabla 8. Continucion.

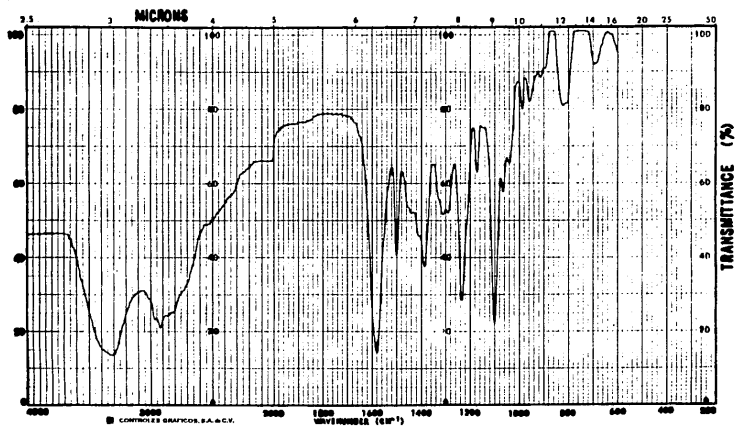


Eter epóxico de metoprolol
 Figura 26.



Metoprolol base

Figure 27.



Tartrato de metoprolol
 Figura 28.

Notas sobre las especificaciones.

1) La pureza cromatográfica se determina por cromatografía en capa fina; corriendo un estándar contra el producto por analizar, ambos disueltos en cloroformo.

El eluyente es cloroformo con vapores de hidróxido de amonio. Se revela en una mezcla de yoduro de potasio con almidón disueltos en alcohol; y, el producto analizado no debe presentar manchas diferentes de las del estándar.^{1P}

2) La determinación de metales pesados se efectúa adicionando ácido sulfhídrico a una muestra de producto calcinado y verificando la presencia de sulfuro de plomo, comparando el grado de oscuridad contra un estándar.^{1P}

3) La determinación de arsénico se lleva a cabo por medio de una reacción de producto calcinado con dietil ditio carbamato de plata, en la cual precipita un compuesto colorido que se valora por espectrofotometría.²²

Tanto especificaciones como resultados analíticos fueron obtenidos según especificaciones y técnicas reportados en la USP XXI y FN; 5a. edición.

Las cantidades de materias primas utilizadas a nivel de planta industrial fueron una escalación directa, en donde se toma como base 100 Kg del fenol.

Todos los resultados que se presentan del producto obtenido están totalmente apegados a la realidad, sin embargo por tratarse de un fármaco de elevado consumo se omiten condiciones reales de proceso que llevan a su obtención.

A manera de protección de los derechos de sus fabricantes.

V. CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

La síntesis establecida para la obtención del tartrato de metoprolol da como resultado un producto que cumple perfectamente con las especificaciones internacionales fijadas, como se puede observar en los resultados ya presentados.

El proceso y las condiciones de la síntesis son factibles y manejables a nivel de planta industrial sin presentar complicación alguna, mostrando así no solo la posibilidad de hacerlo en gran escala sino también gran costeabilidad.

Lo anterior puede remarcarse mencionando que el precio del kilo del producto hecho en México con el proceso propuesto resulta ser significativamente más bajo al de importación.

Además puede asegurarse que la producción del tartrato de metoprolol a nivel industrial en México será capaz de satisfacer la demanda nacional.

Siguiendo la propuesta de el presente trabajo, hasta el momento ya se han producido más de 500 Kg de tartrato de metoprolol lo cual demuestra el cumplimiento de el objetivo principal de esta tesis, que es: el beneficio hacia la industria farmacéutica nacional.

VI. BIBLIOGRAFIA

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

1. Richmond, Surrey.
SCRIP, Yearbook.
PJB Publications Ltd, 18-20 Hill Rise.
1987.
2. A.F. Crowther and L.H. Smith
Imperial Chem. Industries Ltd, Pharmaceuticals Division,
England.
1988.
3. A. Cox, A.L. Ham, P.R. Leeming
J. Med. Chem., 16,11
1973.
4. C.F. Schwnder, et al.
J. Med. Chem, 13,684
1970.
5. Publication Number O 041780
European patent Application,
Junio 1981.
6. R.N. Brodgen, R.C. Heel, T.M. Speight and G.S. Avery,
Drugs, 14, 321-348
1977.

7. K.O. Borg, E. Fellenius, R. Johansson and M. Wallborg.
Acta Pharmacol, et toxicol, 38, suppl. V, 104-115,
1975.
8. C.G. Regard, K.O. Borg, R. Johansson, G. Johnsson and L. Palmer
J. Pharmacokinet. Biopharm., 2, 347-364
1974.
9. G. Johansson, C. Appelgren, K.O. Borg and R. Elofsson,
Acta Pharm. Suec., 11, 333-346
1974.
10. S. Zak,
CIBA-GEIGY,
Personal Communication.
11. James R. Lunch
Analytical Profiles of Drug Substances, V.12, 326-354
1983.
12. Drugs of Today, Vol XVII, No.2
1981.

13. J. Giral, F. Barnes, A. Ramirez
Ingenieria de Procesos: Manual para el diseño de procesos
químicos apropiados para países en desarrollo.
UNAM, 1977.

14. Latham and Burgess
Elementos de Cinética de Reacciones,
Ed. Manual Moderno, S. A., México, 1980.

15. Clausen and Mattson
Fundamentos de Química Industrial,
Ed. Limusa, México, 1982.

16. Rase and Barrow
Project Engineering of Process Plants,
John Wiley and sons Inc., NY, 1957.

17. Baasel
Preliminary Chemical Engineering Plant Design,
Elsevier, NY, 1977.

18. Otsuka Chemical Company.

19. U. S. Pharmacopeia National Formulary,
U. S. P. XXII, NF XVII 1990.

20. The Merck Index

An Encyclopedia of Chemicals, Drugs and Biologicals.

Tenth edition

Merck and Co., Inc., Rahway, N.J., U.S.A.

21. The Sigma-Aldrich Library of Chemical Safety Data

Edited by Robert E. Lenga

Edition I.

22. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos.

Secretaria de la Salud,

Quinta edición,

Mexico, 1988.

23. Dr. Angel Gonzalez Caamaño,

Actualización de Farmacología y Terapéutica,

Editorial Interamericana,

1984.

24. Publication number 0 050 885

European Patent Application,

Agosto 1981.