

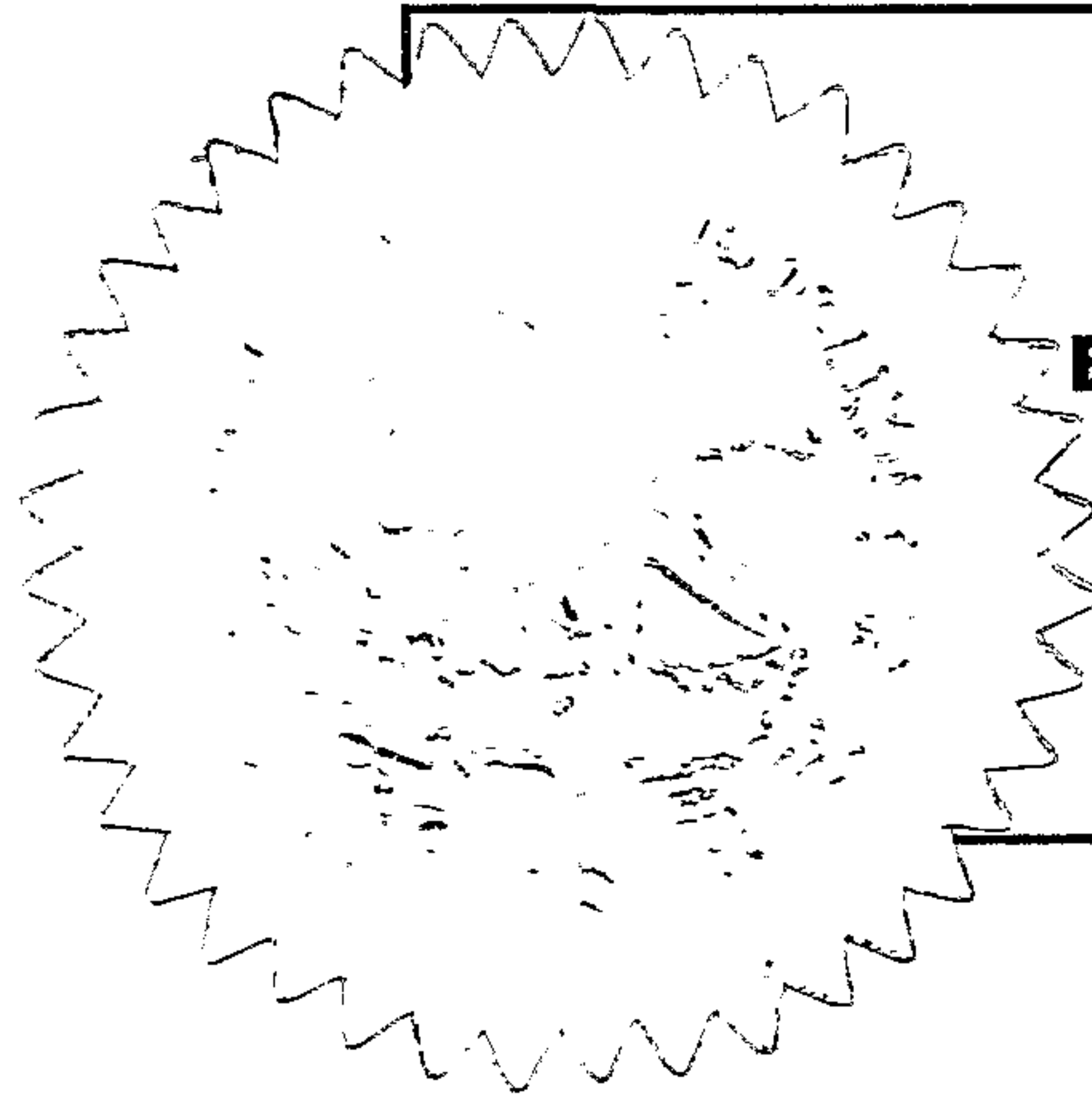
TÍTULO DE PATENTE NO. 266829

Titular(es):	CENTRO DE INVESTIGACION Y ASISTENCIA EN TECNOLOGIA Y DISEÑO DEL ESTADO DE JALISCO, A.C.		
Domicilio(s):	Av. Normalistas # 800, Col. Colinas de la Normal, 44270, Guadalajara, Jalisco, MEXICO		
Denominación:	ELIMINACIÓN DE RESIDUOS DE ESTREPTOMICINA EN JARABES ALTOS EN FRUCTOSA Y LICORES VISCOSOS MEDIANTE CAPTURA IÓNICA.		
Clasificación:	Int.Cl.8: A61K31/33		
Inventor(es):	RAFAEL BUENFIL ANTONIO ROJAS HERRERA; INGRID MAYANIN RODRIGUEZ		
Número:	Fecha de presentación:	Hora:	
YU/a/2004/000006	31 de mayo de 2004	14:44	
País:	PRIORIDAD	Fecha:	Número:
ESTA PATENTE CONCEDE A SU TITULAR EL DERECHO EXCLUSIVO DE EXPLOTACIÓN DEL INVENTO RECLAMADO EN EL CAPÍTULO REIVINDICATORIO Y TIENE UNA VIGENCIA IMPRRORROGABLE DE <u>VEINTE AÑOS</u> CONTADOS A PARTIR DE LA FECHA DE PRESENTACIÓN DE LA SOLICITUD, QUE ESTARÁ SUJETA AL PAGO DE LA TARIFA CORRESPONDIENTE.			

Fecha de expedición: 17 de abril de 2009

EL DIRECTOR DIVISIONAL DE PATENTES

QUÍM. FABIAN R. SALAZAR GARCÍA



266829
17/4/09

1

10/2007/2004/0005/1909



Eliminación de residuos de estreptomicina en jarabes altos en

fructosa y licores viscosos mediante captura iónica

Instituto
Mexicano
de la Propiedad
Industrial

CAMPO TÉCNICO DE LA INVENCION

Procesamiento de alimentos.

5

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

En la presente invención se describe un proceso sencillo de captura iónica, mediante el cual se eliminan residuos de estreptomicina en jarabes altos en fructosa y/o glucosa y licores viscosos contaminados con este antibiótico.

10

El comercio internacional penaliza la presencia de residuos de antibióticos en los productos destinados para el consumo humano, debido a que el consumidor ingiere una droga no deseada lo que implica un riesgo de desencadenar alergias, incluso a dosis pequeñas, así como de provocar la selección de cepas resistentes entre los gérmenes patógenos al hombre. Como consecuencia de este hecho, los controles sobre la presencia de residuos de antibióticos son cada día más rigurosos.

15

La estreptomicina es un antibiótico que pertenece al grupo de los amino glucósidos y fue aislada a mediados de 1940 de *Streptomyces griseus*; su modo de acción es mediante la inhibición de la síntesis de proteínas. Cuando se usa la estreptomicina sola, las bacterias pueden desarrollar resistencia muy rápidamente por lo que su uso se recomienda en combinación con otros antibióticos. Uno de los principales problemas

20

asociados al uso de la estreptomicina es su citotoxicidad en los riñones y en el oído interno y medio, pero los daños causados por estos efectos secundarios son menores y por lo general desaparecen cuando se suspende la medicación.

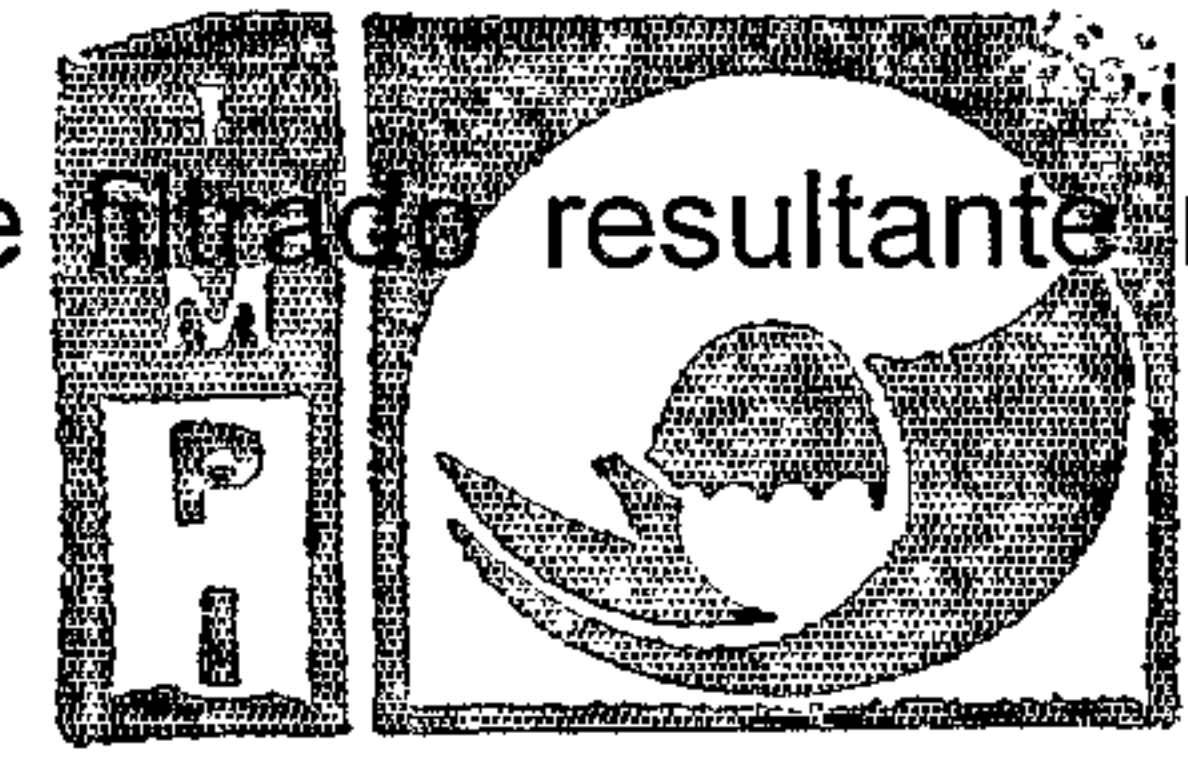


La presencia en esta molécula de varios grupos protonables que presentan una carga neta positiva a pH ácido, sugiere que el uso de materiales intercambiadores iónicos para filtrar jarabes y licores pudiera contribuir a eliminar o reducir la estreptomicina presente en lotes contaminados.

- 5 El uso de resinas intercambiadoras de iones ha sido descrito en las patentes GB791774, GB871221, US2541420, US2528022 y US2528188. Estos documentos, básicamente, describen el uso de resinas de intercambio iónico para la purificación de antibióticos a partir de medios de cultivo acuosos con densidades cercanas al agua, así como también se describen los procedimientos para la elusión y recuperación de los
- 10 antibióticos. En otros documentos se describe el uso de resinas de intercambio iónico para la purificación de otros antibióticos, a partir de soluciones acuosas, a temperatura ambiente y pH 7.0 (MX003674). El documento MX006382, por su parte, describe el uso de una resina de intercambio fuertemente básica para la purificación de gentamicina a partir de una solución acuosa con un pH ajustado entre 3 y 11. Sin embargo, la
- 15 aplicación de los protocolos descritos en estos documentos no permite la extracción de la estreptomicina de líquidos viscosos como algunos jarabes altos en fructosa y/o glucosa u otros licores con densidades superiores a la del agua, por cuanto se necesita de un buen contacto entre la resina y la sustancia a capturar. La elevada viscosidad de estos jarabes y licores impide el flujo a través de los microporos de la resina, por lo que
- 20 es necesario triturarla para aumentar la superficie de contacto y propiciar la captura iónica.

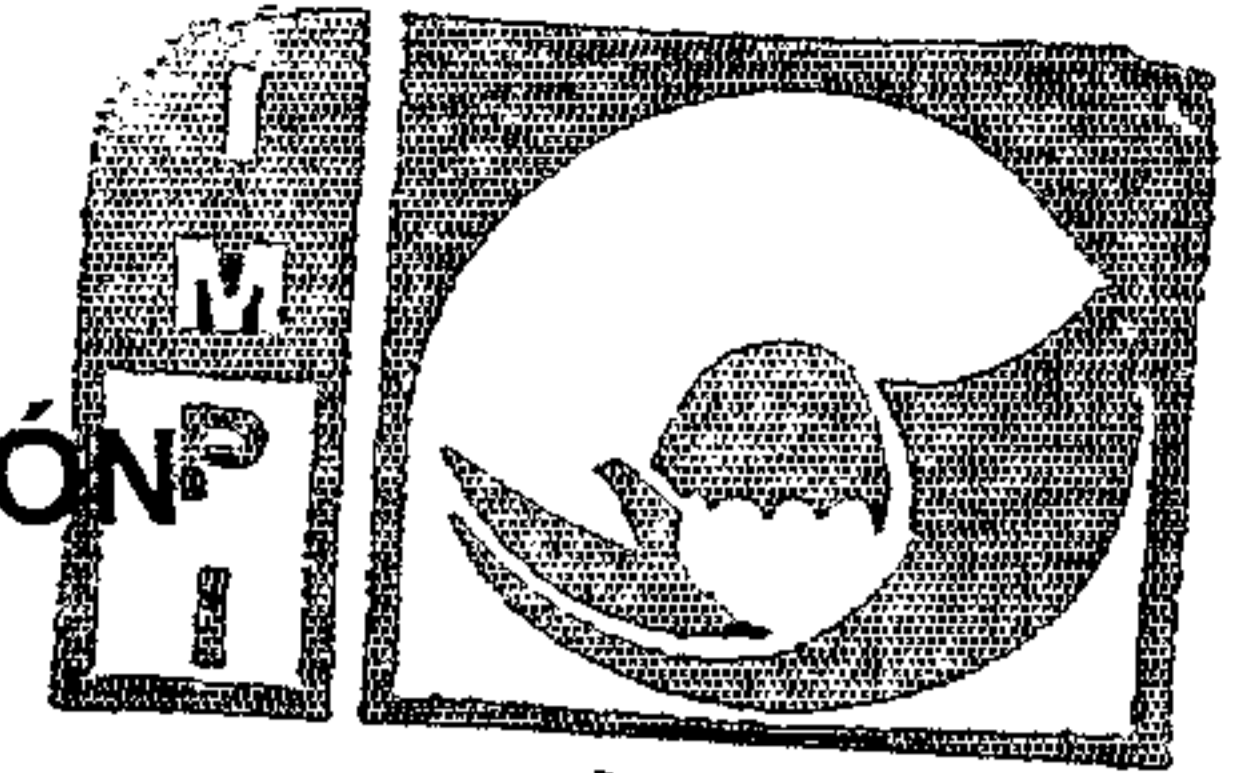
Mediante el procedimiento que se describe en la presente invención se logra reducir la concentración de estreptomicina en jarabes viscosos, contaminados, desde más de 100

ppb (partes por mil millones) hasta menos de 10 ppb. El jarabe filtrado resultante no muestra cambios visibles en su coloración, olor o sabor.



**Instituto
Mexicano
de la Propiedad
Industrial**

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION



Para la eliminación de la estreptomicina presente en jarabes altos en fructos/o glucosa y licores viscosos los cuales pueden tener una procedencia animal (abejas) o vegetal, se empleó un procedimiento de captura iónica usando una resina de

- 5 intercambio fuertemente ácida, en donde cualquier resina catiónica comercial funciona. Para lograr una mayor superficie de contacto la resina se trituró en un molino manual, a un grado tal que permitió la formación de polvo, pero cuidando de dejar suficiente material grueso (el tamaño de la partícula es aleatorio) que pueda suplir la función del filtro ayuda en el proceso de filtrado. Al jarabe contaminado con estreptomicina se le
- 10 añadió entre un 0.1 y un 10% (relación peso/peso) de la resina triturada y se agitó para la homogenización de la mezcla y para lograr un buen contacto entre el jarabe y la resina. No es necesario el ajuste del pH del jarabe y funciona para jarabes con valores de pH en el rango de 3 a 6.9. Una vez añadida la resina se comenzó a calentar la mezcla por el método de dominio público de aplicación de calor por resistencia eléctrica,
- 15 hasta que esta alcanzó una temperatura entre 40 y 75°C momento en el que se suspende la aplicación del calor, lo que permitió la filtración del jarabe a través de un filtro prensa, para la separación del complejo resina-estreptomicina.

Mediante este procedimiento se logró reducir el contenido de estreptomicina del jarabe contaminado de origen desde más de 100 ppb hasta menos de 10 ppb. El jarabe filtrado

20 resultante no muestra cambios visibles en su coloración, olor o sabor. Para la cuantificación de la estreptomicina se puede usar cualquier método de entre los existentes como por ejemplo, cromatografía líquida de alta presión (HPLC), Espectrofotometría de masas, Kits comerciales basados en reacciones de ELISA y

posterior lectura fotométrica a 450 nm. Nosotros empleamos el sistema Charm II (Charm Sciences Inc) el cual realiza la medición por medio de la lectura de la muestra en un contador de centelleo líquido. Esta nota se incluye con carácter informativo sin intención de proporcionar información adicional.

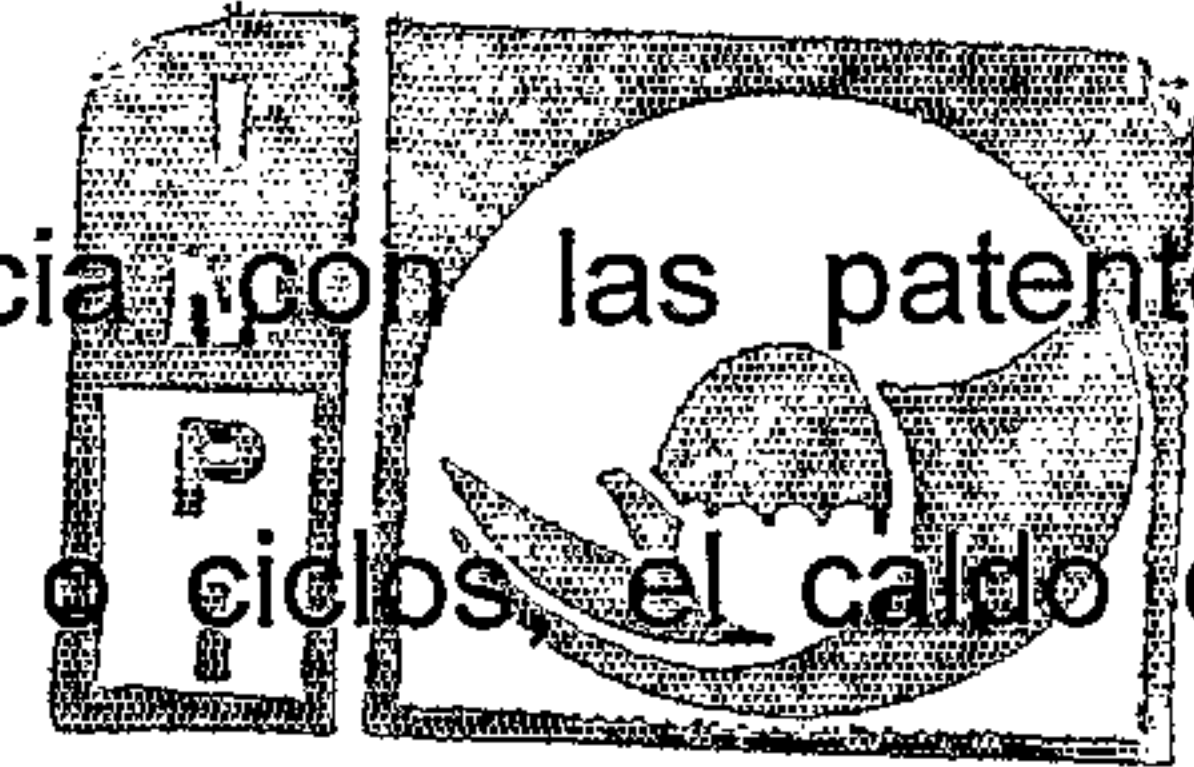


- 5 En el proceso descrito se tritura entre el 20 y el 90% de la cantidad total de la resina empleada, y pudiera desarrollarse de modo similar con otros intercambiadores positivos e incluso ejecutarse el procedimiento de captura y filtrado en columnas. Aunque el proceso descrito en la presente invención fue desarrollado específicamente para estreptomicina, puede funcionar de manera similar para otros compuestos con grupos
- 10 aminos u otros grupos protonables y que tengan cargas positivas a pH ácido.

El proceso descrito en la presente invención puede ser empleado para la eliminación de residuos tóxicos en líquidos densos y viscosos que contengan altas concentraciones de sólidos solubles.

- Existen varios métodos para la recuperación de estreptomicina ó antibióticos básicos en
- 15 general, producidos por microorganismos. Por ejemplo está el reportado en la patente GB871221 en el cual se recupera el antibiótico producido del caldo de fermentación, donde se creció un cultivo que lo produce, adicionándole desde el inicio de la fermentación una resina de intercambio iónico hasta cerca de una hora después de haber cosechado el caldo.

- 20 Otro ejemplo es el método es el reportado en la patente GB791774 donde para la purificación del antibiótico de caldos de fermentación, usan una resina de intercambio iónico parcialmente neutralizada y de porosidad limitada y ajustan el medio a valores de pH entre 6 y 9.



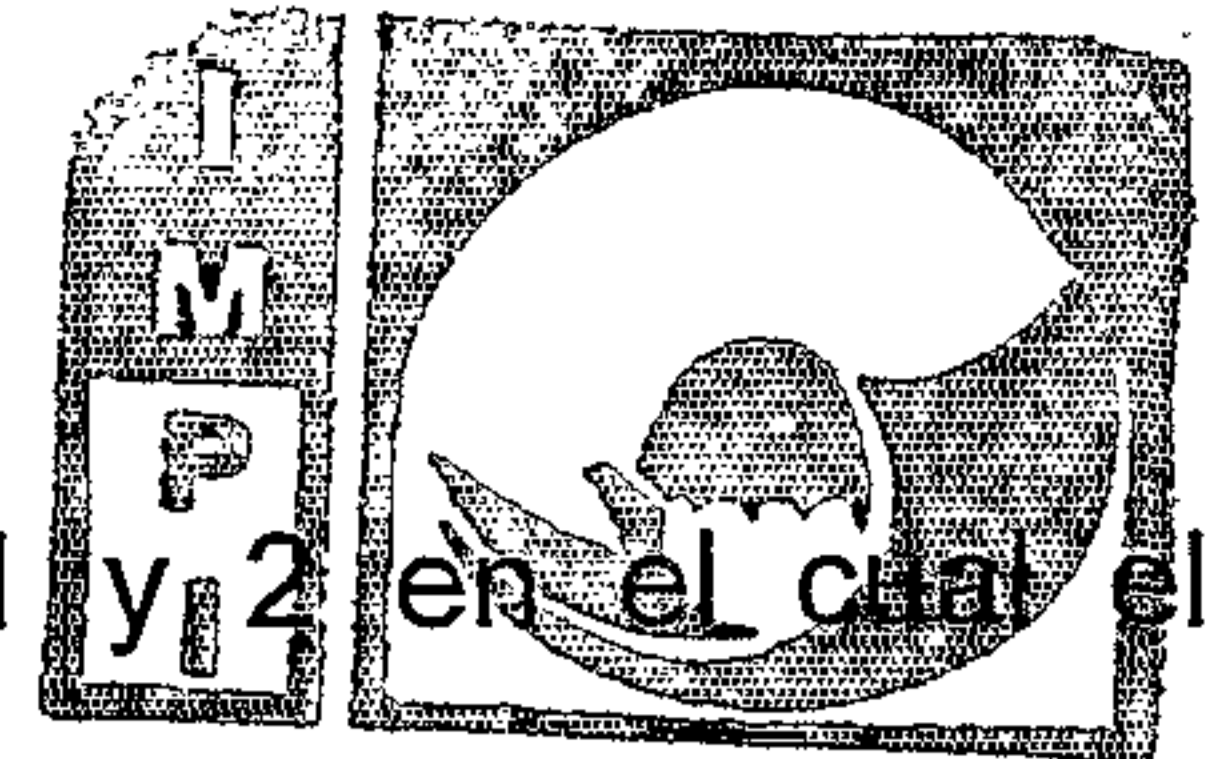
Por otro lado, en la patente US2541420 la única diferencia con las patentes mencionadas anteriormente es que pasan en tres ocasiones o ciclos el caldo de fermentación a través de una columna donde está empacada la resina de intercambio iónico. Mientras que en la patente US2528188 ajustan el pH del medio de fermentación a valores entre 7 y 8 y lo pasan por dos columnas en serie donde está empacada la resina de intercambio iónico. La patente US2528022 es la mas antigua de las encontradas, data de 1945 y en ella se describe la recuperación de la estreptomicina de una solución acuosa que corresponde a los medios de cultivo filtrados después del crecimiento del microorganismo que produce el antibiótico, y el pase de esta solución por una cama de resina sintética de intercambio catiónico. La diferencia principal del método propuesto con los ya reportados es la aplicación de las resinas catiónicas en forma triturada adicionada a jarabes de elevada densidad (con líquidos con densidades superiores al agua) que contienen el antibiótico por contaminación, contrariamente a todo lo reportado, en donde se emplean las resinas para la purificación de la estreptomicina de los caldos del cultivo (soluciones acuosas diluídas) donde se creció el microorganismo para su producción. Adicionalmente el método que nosotros reportamos es con aplicación de calor y sin ajuste del valor de pH del jarabe.

REIVINDICACIONES



Habiendo descrito suficientemente nuestra invención, la consideramos como una novedad y por lo tanto reclamamos como de nuestra exclusiva propiedad, lo contenido en las siguientes cláusulas:

- 5 1. Un proceso para la eliminación de residuos de antibióticos básicos con grupos aminos, protonables y que tengan cargas positivas a pH ácidos, en jarabes altos en fructosa y/o glucosa y licores viscosos caracterizado por el uso de una resina de intercambio iónico triturada para capturar dichos residuos, a un pH de entre 3.0 y 6.9 y una temperatura de entre 40 y 75°C, en un tanque agitado y posterior filtrado para la separación del complejo resina-antibiótico.
- 10 2. Un proceso como el descrito en la cláusula 1 en el cual se triture entre un 20 y un 90% de la matriz de la resina.
3. Un proceso como el que se describe en las cláusulas 1 y 2 en el cual la resina sea un intercambiador positivo.
- 15 4. Un proceso como el descrito en las cláusulas 1y 2, en el cual se utilice entre 0.1 y 10% (relación peso/peso) de resina.
5. Un proceso como el que se describe en las cláusulas 1 y 2 realizado en columnas.
- 20 6. Un proceso como el que se describe en las cláusulas 1 y 2 en el cual el antibiótico sea estreptomicina.
7. Un proceso como el que se describe en las cláusulas 1 y 2 en el cual el antibiótico tenga grupos amino cargados positivamente.



8. Un proceso como el que se describe en las cláusulas 1 y 2 en el cual el antibiótico tenga grupos cargados positivamente en un rango de pH entre 6.9 y 7.0.

**Instituto
Mexicano
de la Propiedad
Industrial**

RESUMEN



La presente invención describe el uso de un procedimiento de captura iónica para la eliminación de residuos antibióticos, específicamente estreptomicina, en jarabes en fructosa y/o glucosa y licores contaminados. La resina a emplear debe ser

- 5 para garantizar un contacto óptimo con el jarabe durante el proceso de agitación. El complejo resina-estreptomicina se elimina mediante filtración, calentando previamente la mezcla jarabe-resina. Los resultados obtenidos demuestran que es posible eliminar más de 100 ppb de estreptomicina en lotes de jarabes y/o licores contaminados de origen.