

402005

RAN 4410/73

SECCION TECNICA

CLASIFICACION I. P. C.

CLASE \_\_\_\_\_

SUBCLASE \_\_\_\_\_

P A T E N T E

D E

I N V E N C I O N

por "PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR COMPLEJOS METALICOS DE 5,10-DIOXIDO DE 6-METOXI-1-FENACINOL", a favor de la firma suiza F. HOFFMANN-LA ROCHE & CIE. S.A., residente en BASILEA (Suiza).

Int. Cl.<sup>2</sup>: C07F//A61K

MEMORIA DESCRIPTIVA

Los complejos metálicos de 5,10-dióxido de 6-metoxi-1-fenacinaol (indicados a continuación como mixinas) se preparaban hasta ahora combinando una solución saturada de mixina en un disolvente orgánico apropiado con una solución saturada de una sal metálica en el mismo disolvente. El precursor, la mixina, se prepara con facilidad por metilación selectiva de iodinina (5,10-dióxido de 1,6-fenacinaol).

Ejemplos de los disolventes orgánicos empleados en general en los procedimientos previos utilizados para

BAD ORIGINAL

preparar los complejos metálicos son el ácido acético, el acetonitrilo, el metanol, el éter, el cloroformo, etc.

- En estos procedimientos se utiliza de preferencia un disolvente o mezcla de disolventes, en que tanto la mixina como las sales metálicas son más solubles que el complejo metálico formado por su reacción, ya que el complejo se aísla por precipitación de los disolventes citados. La reacción puede realizarse a temperatura ambiente o, para facilitar la disolución de los reactivos y reducir la cantidad de disolvente necesario, a temperaturas superiores a la temperatura del ambiente.
- 5.
- 10.

- Los complejos metálicos de mixina tienen un alto grado y un amplio espectro de actividad antimicrobiana tanto en ensayos in vitro como en infecciones tóxicas in vivo. En particular, los complejos metálicos han demostrado un alto nivel de actividad contra una amplia variedad de bacterias gram-positivas y gram-negativas, hongos, protozoos y helmintos. Este amplio espectro de actividad anti-microbiana se ha manifestado por la eficacia de los complejos metálicos como agentes quimioterapéuticos para combatir infecciones tóxicas.
- 15.
- 20.

- Sin embargo, existen varios inconvenientes y deficiencias en el uso de materiales orgánicos como disolventes en la preparación de los complejos metálicos. Un inconveniente obvio es, además, el volumen relativamente grande de disolvente que debe usarse. Además, el disolvente preferido, el acetonitrilo, es inflamable y su uso en asociaciones con los complejos metálicos es arriesgado. La propia mixina es altamente inflamable y sensible a la descarga electrostática. Además, los complejos metálicos, en reposo,
- 25.
- 30.

tienen tendencia a formar agregados de un tamaño de unas 400 a aproximadamente 600 micras después del aislamiento y la purificación a partir de estos sistemas de disolvente orgánico. Por último, muchos complejos metálicos no pueden prepararse con el uso de disolventes orgánicos en tales procedimientos o, si se preparan, no pueden aislarse de ellos por cristalización.

5. En el uso de mixina de actividad anti-microbiana, es además ventajoso un material de pureza elevada. Sin embargo, la purificación de la mixina es cara, difícil, consume tiempo y requiere un equipo esmerado, es decir, cromatografía de columna.

10. Así, existe necesidad de un método que supere estos inconvenientes y deficiencias. Esta invención proporciona un método para la preparación y el aislado de complejos metálicos de mixina que elimina los problemas inherentes al uso de disolventes orgánicos, y proporciona un producto no aglomerante, en forma cristalina.

15. En otro aspecto, esta invención proporciona métodos para utilizar tanto el complejo de cloruro férrico como el complejo cálcico de mixina para purificar mixina.

20. Esta invención se refiere a un nuevo método para la preparación de complejos metálicos de mixina utilizando agua o un ácido mineral acuoso como el medio reaccional. El invento se refiere asimismo a un método de purificar mixina utilizando el complejo de cloruro férrico y el complejo de calcio obtenido de acuerdo con el citado nuevo método.

25. Más específicamente, este invento se refiere a un nuevo procedimiento para la preparación de complejos metálicos de 5,10-dióxido de 6-metoxi-1-fenacinaol, en donde el me-

30.

tal se selecciona del grupo que consta de hierro férrico, calcio, estroncio y magnesio, que comprende hacer reaccionar, en una suspensión acuosa, 5,10-dióxido de 6-metoxi-1-fenacinaol con un compuesto metálico seleccionado del grupo que consta

5. de cloruro férrico hexahidrato y sales básicas e hidróxidos de calcio, estroncio y magnesio. La reacción con cloruro férrico hexahidrato se realiza de preferencia en ácido mineral acuoso.

Los complejos metálicos pueden aislarse como cristales por precipitación del medio reaccional. El complejo

10. formado por el procedimiento de esta invención puede prepararse fácilmente al combinar sencillamente una suspensión acuosa o una solución en ácido mineral acuosa, a una temperatura de unos 20°C a aproximadamente 100°C, de mixina y el compuesto metálico correspondiente como se ha definido anteriormente.

15. Cuando se usan sales o hidróxidos de calcio y magnesio en una suspensión acuosa, la reacción se verifica en una suspensión de estado sólido, ya que ambos reactivos son insolubles en agua o muy poco solubles en ella. El complejo insoluble que se forma, se separa por filtración.

20.

Puesto que la mixina es muy poco soluble en agua, se añaden cristales de mixina al agua y se los suspende en olla por agitación. Alguna mixina se disuelve, como lo evidencia el tinte ligeramente rosado que aparece en el agua.

25. Aunque la concentración de la mixina no es de por sí un factor crítico, su factor limitante es el aumento resultante de la viscosidad hasta un nivel insatisfactoriamente alto a concentración de 100 gramos o más por litro. La escala preferida de concentración es la de 8 a 20 gramos de mixina por litro de agua.

30.



5. La relación molar de mixina al reactivo de compuesto metálico debe ser aproximadamente equimolar, de preferencia, con un ligero exceso del compuesto metálico, por ejemplo 0,75 moles de mixina por 1,25 moles del compuesto metálico, para asegurar la reacción de toda la mixina presente en la suspensión acuosa.

10. La temperatura reaccional y el tiempo de reacción no son tampoco factores críticos. La temperatura puede oscilar desde la temperatura ambiente (20-25°) hasta 90-95°C y se selecciona basándose en otros aspectos deseados, tales como solubilidad de la sal y tiempo de reacción. El término de la reacción se advierte por la aparición de una suspensión verdinegra (complejo metálico de mixina) y la ausencia completa en ella de manchas rojas de mixina.

15. La mixina tiene un alto grado y un amplio espectro de actividad antimicrobiana tanto en ensayos in vitro como en infecciones tópicas in vivo. Los complejos metálicos de mixina exhiben asimismo este grado elevado y este amplio espectro de actividad anti-microbiana.

20. Por ejemplo, la actividad anti-microbiana del dihidrato cálcico de mixina, preparado por el método de esta invención, se evalúa y compara al de la propia mixina tanto in vivo contra cuatro razas de bacteria como in vitro contra infecciones por levaduras y hongos. La tabla que sigue muestra esta eficacia anti-microbiana.

25.

Actividad anti-microbiana de la mixina y del dihidrato cálcico de mixina preparados en agua

		<u>In vivo</u>			
<u>ORGANISMO</u>		<u>ED<sub>50</sub> mg/cc</u>		<u>Mixina</u>	
		<u>Dihidrato cálcico de mixina</u>			
5.	S. agalactiae	<4		1	
	S. aureus	<20		13	
	E. coli	60		8	
	P. aeruginosa	20		30	
10.		<u>In Vitro</u>			
		<u>Concentración inhibidora mín. mg/cc</u>			
<u>Organismo</u>		<u>Dihidrato cálcico de mixina</u>		<u>Mixina</u>	
		<u>Estático</u>	<u>cidal</u>	<u>Estático</u>	<u>cidal</u>
15.	C. albicans	<0,8	<0,8	1,8	23
	M. canis	<0,8	<0,8	0,9	0,9
20.	<p>vehículo apropiados, destinados al uso como agentes quimioterapéuticos para combatir las enfermedades de los mamíferos. Se formulan distribuyéndolos uniformemente en un vehículo que es compatible químicamente con el compuesto particular, no inhibidor con respecto al ingrediente activo y esencialmente inocuo para los tejidos del cuerpo en las condiciones de uso. Cuando se formulan en composiciones apropiadas para la administración tópica, los compuestos preparados de acuerdo con la invención, se emplean preferentemente en cantidades que abarcan de aproximadamente 0,1 % a un 1,5% en peso de la composición quimioterapéutica, por ejemplo,</p>				
25.					
30.					

- gel, crema, pomada, suspensión, supositorio, etc. Se comprenderá que los compuestos de esta invención, cuando se emplean en formas apropiadas para la administración tópica, pueden utilizarse en formulaciones diversas, por ejemplo, formulaciones sólidas que incluyen polvos finamente divididos y materiales granulares, formulaciones líquidas que incluyen suspensiones, concentraciones lechadas, tinturas, aerosoles, etc., en dependencia de la aplicación que se pretenda y los medios de formulación que se deseen. Pueden emplearse en
5. forma de cremas, geles, jaleas, pomadas, pastas, etc. Las formulaciones que contienen ingredientes que tienen reactividad con los complejos de esta invención pueden alterar las relaciones molares de los componentes del complejo, ya que tales ingredientes pueden incorporarse en el complejo como
10. ligandos. Esta invención se propone incluir tales composiciones.
- 15.

En la preparación de mixina, el producto crudo está contaminado por ejemplo, con disolvente, material de partida de iodina no reaccionada y subproductos y productos de degradación tal como 10-óxido de 6-metoxi-1-fenacina; 10-óxido de 1,6-dimetoxi-fenacina y 5,10-dióxido de 1,6-dimetoxifenacina. Hasta ahora se alcanzó la purificación de este producto crudo por procedimientos molestos y con consumo de tiempo, tal como cromatografía por columna.

20.

Sin embargo, se ha encontrado que utilizando el complejo de cloruro férrico preparado por el procedimiento de esta invención, puede alcanzarse la purificación de la mixina en un procedimiento sencillo que envuelve la preparación y el aislamiento del complejo de cloruro férrico a partir de la mixina cruda seguida por la descomposición del complejo con

25.

30.



5. acetona para proporcionar una mixina pura. Esta purificación de mixina es específica para el complejo férrico formado por el procedimiento de esta invención. Los procedimientos para la formación de complejo utilizando disolventes orgánicos no se pueden emplear para purificar mixina cruda; tales procedimientos requieren una mixina pura en calidad de material de partida.

10. Además, en la purificación de mixina por el método anterior de complejo de cloruro férrico, permanece un residuo de mixina cruda en donde la impureza principal es el 5,10-dióxido de 1,6-dimetoxifenacina (dimetoxi-iodinina). La formación, por el procedimiento de esta invención, del complejo cálcico de mixina a partir del residuo de mixina cruda, en donde permanece sin cambio la dimetoxiiodinina, el 15. aislado del complejo a partir de dimetoxi-iodinina y la subsiguiente descomposición del complejo cálcico proporciona mixina pura.

Los ejemplos siguientes ilustran la invención.

Ejemplo 1.-

20. Preparación de 5,10-dióxido de 6-metoxi-1-fenacinaol, complejo de dihidrato cálcico.-

A 10 litros de agua destilada, calentada a 50°C, se añaden, con agitación, 16 gramos de hidróxido cálcico. Al cabo de 10 minutos, se agregan, con agitación vigorosa, 25. 51,5 gramos de mixina. Se calienta a 80°C la mezcla reaccional y se la mantiene a esta temperatura bajo agitación por 2 horas. Luego se enfria la mezcla a la temperatura del ambiente. El sólido negro que precipita, se filtra, se lava con agua destilada (2 x 1.000 cc) y acetona (3 x 1.000 cc) 30. y se seca a 55-60°C y 0,1 mm por 20 horas. El dihidrato cálcico

cico de mixina que resulta es un polvo cristalino que tiene las características siguientes :

Calculado para:  $C_{26}H_{22}N_4O_{10}$  Ca: C, 52.80; H, 3.75; Ca, 6.77  
Hallado: C, 53.07; H, 3.58; Ca, 6.83

5. Máximos de absorción de luz (en HCl metanólico 0,1N):

$E_{1cm}^{1\%}$  (512 nm) = 25,2

$E_{1cm}^{1\%}$  (355 nm) = 16.7

10.  $E_{1cm}^{1\%}$  (286 nm) = 308.7

Ejemplo 2.-

Preparación de 5,10-dióxido de 6-metoxi-1-fenacinaol, complejo de dihidrato de estroncio.-

15. A 500 cc de agua destilada se añaden, agitando, 9 gramos de hidróxido de estroncio octahidrato. Al cabo de 10 minutos, se agregan con agitación vigorosa, 9 gramos de mixina. Se calienta a 80°C la mezcla reaccional y se la mantiene a esta temperatura bajo agitación por 2 horas. Luego se enfría la mezcla hasta la temperatura del ambiente, y el sólido finamente dividido, es decir, la mixina de estroncio, se filtra, se lava con agua destilada (3 x 500 cc), con acetona (2 x 500 cc), con cloruro de metileno (2 x 500 cc) y con acetona (1 x 500 cc). El producto se seca a 60°C y 0,1 mm, durante 20 horas. El dihidrato de estroncio-mixina resultante se caracteriza como sigue:

Calculado para :  $C_{26}H_{22}N_4O_{10}Sr$  : Sr, 13.73

Hallado : Sr, 14.22

Ejemplo 3.-

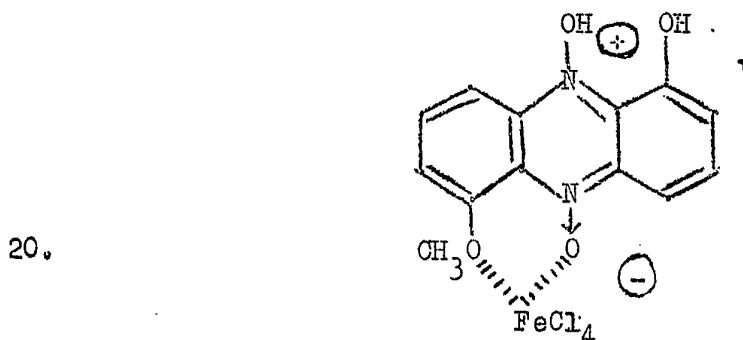
30. Preparación de clorhidrato de 5,10-dióxido de 6-metoxi-1-fenacinaol, complejo de cloruro férrico.-

A 250 cc de ácido clorhídrico acuoso (al 37%) se añaden 10 gramos de mixina, agitando. Al cabo de 10 minutos se agregan 10 gramos de cloruro férrico hexahidrato y se continúa agitando por 16 horas. Se filtra el sólido

5. negro resultante y se lava con ácido clorhídrico acuoso (1 x 100 cc), con ácido acético (1 x 100 cc), y con cloruro de metileno (2 x 500 cc). Luego se seca el producto a 60°C y 0,1 mm durante 20 horas. El complejo resultante de mixina y cloruro férrico se caracteriza como sigue:

10. Calculado para:  $C_{13}H_{10}N_2O_4 \cdot HCl \cdot FeCl_3$ : Fe, 12.22; C 34.17  
H, 2.43; N, 6.13  
Hallado : Fe, 12.22; C 34,19;  
H , 2.52; N 6.26.

15. Basado en el análisis elemental, una fórmula estructural probable para el compuesto es



Ejemplo 4.-

25. Preparación de 5,10-dióxido de 6-metoxi-1-fenacinaol, complejo de dihidrato de magnesio.-

30. A 10 litros de agua destilada calentada previamente a 50°C, se añaden, agitando, 12,8 g de hidróxido de magnesio. Al cabo de 10 minutos se agregan, con agitación vigorosa, 51,5 gramos de mixina. Luego se calienta a 80°C la mezcla reaccional y se la mantiene a esta temperatura y

agitando por 2 horas. A continuación se enfría la mezcla hasta la temperatura del ambiente. El precipitado resultante sólido negro se filtra, se lava con agua destilada (2 x 1000cc) y con acetona (3 x 1.000 cc) y se seca a 55-60°C

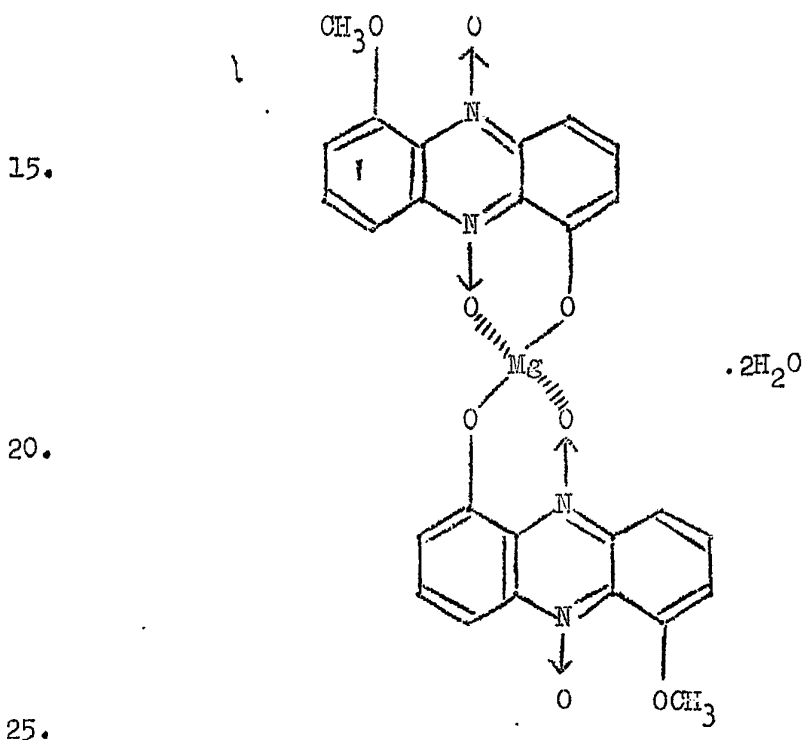
5. y 0,1 mm, durante 20 horas. El producto, dihidrato magnésico de mixina, se caracteriza como sigue :

Punto de fusión 142° C (don descomposición)

Calculado para:  $C_{26}H_{22}N_4O_{10}Mg$ : C, 65.36; H, 3.83; Mg, 4.18

Hallado : Mg, 4.22

10. Basado en el análisis elemental, una fórmula estructural probable para el compuesto es



Ejemplo 5.-

- 5,6 kg. de una pasta de sólidos al 30%, a partir de un procedimiento preparatorio de mixina y que contiene 60% de mixina, se cargan en una caldera de reacción, que con
5. tiene 29 litros de ácido clorhídrico concentrado, se agita por 30 minutos durante los cuales se desarrolla un color azul originado como resultado de un complejo de mixina protonado en el ácido y luego se filtra para eliminar las impurezas no disueltas, utilizando una capa de 2 pulgadas de Hyflo
10. (un sílice inerte). La torta del filtro se lava con 3 litros de ácido clorhídrico concentrado para eliminar de él cualquier mixina no complejada y la solución de ácido se devuelve a la caldera reaccional. Se adiciona a la caldera con agitación por 1 hora un kg. de cloruro férrico hexahidrato. El
15. complejo de mixina y de cloruro férrico, sólido negro, que se forma, se filtra en vacío y se lava con 4 litros de ácido acético y luego 8 litros de cloroformo.

- El complejo de cloruro férrico es devuelto a una caldera reaccional que contiene 20 litros de acetona a 10°C
20. y se agita por una noche a esta temperatura. La mixina resultante cristalizada se separa por filtración, se lava hasta neutralidad con agua seguido por un lavado con acetona, y se seca bajo vacío a 60°C.

- Se combinan los filtrados de acetona, se diluyen
25. con agua, se extraen con cloruro de metileno y se concentran bajo vacío para proporcionar mixina adicional como un producto crudo que contiene aproximadamente 70% de mixina o impurezas, tales como 5-metoxi-1-fenacinaol y, principalmente, dimetoxiodinina, 5,10-dióxido de 1,6-dimetoxi-fenacina.

30. Ejemplo 6.-



5. 2,0 kg de mixina cruda, seca, de un procedimiento preparatorio de mixina y conteniendo 65% de mixina, se adiciona agitando a una caldera reaccional que contiene 60 litros de ácido sulfúrico acuoso al 50%, a 25°C. Se continua agitando por 30 minutos y luego la solución se filtra a través de una capa de 2 pulgadas de Hyflo para eliminar las impurezas no disueltas. La torta del filtro se lava con 4 litros de ácido sulfúrico al 50% para eliminar de ella cualquier mixina no complejada mientras que retiene la iodina no reaccionada.

10. El filtrado de color azul se devuelve a la caldera reaccional. A la caldera se adicionan agitando por una hora, 2 kg de cloruro férrico hexahidrato. El sólido negro resultante se filtra en vacío y se lava con 8 litros de ácido acético seguido por 16 litros de cloroformo.

15. El complejo de cloruro férrico negro se devuelve a la caldera que contiene 30 litros de acetona y se agita por 20 horas a 10°C. La mixina cristalizada resultante se separa por filtración, se lava con agua y con acetona y se seca bajo vacío a 60°C.

20. Las soluciones de acetona se combinan, se diluyen con agua, se extraen con cloruro de metileno, y se concentran bajo vacío para proporcionar mixina adicional como un producto crudo, en el que la impureza principal es dimetoxiodinina.

25. Ejemplo 7.-

30. Este ejemplo ilustra el uso del complejo cálcico de mixina, preparado mediante el procedimiento de esta invención. En la purificación del producto de mixina cruda, rico en dimetoxiodinina, obtenido a partir de los procedimientos de purificación descritos en los ejemplos 5 y 6 an-

teriores.

5. A un matraz de 12 litros conteniendo 10 litros de agua y 200 g de hidróxido cálcico se adicionan 200 g del segundo producto de mixina cruda, conteniendo de 20 a 25% de dimetoxiodinina, obtenido como el residuo del procedimiento del ejemplo 6. La mezcla se agita por 2 horas a 80°C, se enfría a temperatura ambiente y se filtra en vacío. El sólido se lava con acetona fría (20-25°C) y luego se agita con dos litros de acetona hirviente. Este procedimiento de lavado se repite hasta que, como se determina por cromatografía de capa fina, se lava del complejo cálcico de mixina, sólido y negro, toda la dimetoxiodinina soluble de color anaranjado.

10. El complejo cálcico se adiciona a 6 litros de ácido clorhídrico al 10% y se agita por una hora. Se separa por filtración mixina pura, que se separa como un sólido rojo, se lava con agua hasta neutralidad y luego con acetona, y se seca bajo vacío.

Ejemplo 8.-

Complejo de estroncio de 5,10-dióxido de 6-metoxi-1-fenacinaol,

20. crema tópica al 0,1 %.

Ingrediente	Gramos/kg. de crema final	% por peso total de composición de crema final
Estroncio-mixina	1,0	0,1
Semihidrato de acetato de estroncio	0,190	0,019
Alcohol estearílico	170,0	17,0
25. Petrolatum Perfecta	132,1	13,21
Myrj 52	66,0	6,60
Propilenglicol	137,5	13,75
Methocel 4000 65 HG	6,3	0,63
Solución amortiguadora	487,0	48,70

30.

Myrj 52, una marca registrada de Atlas Chemical, es un agente emulsionante de polioxoetilenglicol, soluble en agua y etanol, insoluble en aceite de semillas de algodón y aceite mineral y lechoso en propilenglicol.

5. El Petrolatum Perfecta es una mezcla purificada de hidrocarburos semi-sólidos ( $C_{20}-C_{22}$ ) de petróleo, zona de punto de fusión 30-50°C.

El Methocel 400 65 HG es celulosa hidroxipropilmetilica.

10. La solución amortiguadora tiene la composición siguiente :

<u>Ingrediente</u>	<u>Gramo/Kg. de crema final</u>
Trihidrato de aceto sódico	2.041
Acido acético glacial	0.05
15. Agua destilada	487.0

Fase de dispersión de estroncio-mixina.

20. Se prepara una fase de dispersión de estroncio-mixina constituida como se indica más abajo, al romper agregados de complejo de estroncio y mixina en la solución amortiguadora anterior, a la cual se ha adicionado semi-hidrato de acetato de estroncio, utilizando una técnica de desagregación y dispersión ultrasónica.

<u>Ingrediente</u>	<u>Gramo/kg. de crema final</u>	<u>% por peso total de crema</u>
Complejo de estroncio y mixina	5.5	0,55
25. Solución amortiguadora	100.0	10.0
Semi-hidrato de acetato de estroncio.	0.190	0.019

30. 100 gramos de esta solución amortiguadora que contiene acetato de estroncio monohidrato se adiciona a los agregados de complejo de mixina y estroncio en un vaso de

boca ancha para humedecer y cubrir completamente los agregados. Una sonda, conectada a un aparato productor de frecuencia ultrasónica, tal como un disruptor de celdas Sonifier suministrado por Branson Sonic Power, se inserta en el

5. vaso de boca ancha y se vibra a frecuencias ultrasónicas (18-20 kilohertzios) por unos dos minutos. Los agregados se rompen rápida y completamente para formar partículas finas dispersadas en la solución amortiguadora. Esta dispersión se utiliza directamente en la preparación de la formulación de
10. crema.

Luego se prepara el precursor de emulsión siguiente:

FASE DE ACEITE

	Ingrediente	Gramo/kg. de crema final	Tanto por ciento por peso total de formulación de crema final
15.	Alcohol estearílico	170.0	17,0
	Propylene Glycol	128.0	12,8
	Myrj 52	66.0	6.6

FASE DE AGUA

	Ingrediente	Gramo/kg. de crema final	Tanto por ciento por peso total de formulación de crema final
20.	Propilenglicol	137.5	13,75
	Solución amortiguadora	237.0	38.7

- Ambas fases se calientan separadamente a unos 80°C
25. y, a esta temperatura, la fase de agua se adiciona con agitación constante a la fase de aceite. La emulsión de crema resultante se enfría lentamente, bajo agitación a 60-65° y se mezcla con ella una solución amortiguadora de Methocel 4000 65 HG calentada a 50°C. Esta solución se prepara al dis-
30. tribuir 6,3 gramos de Methocel en 150 gramos de la solución

- amortiguadora a 70°C utilizando agitación a alta velocidad. La dispersión se refrigera a 5°C por 12 horas para hidratar el Methocel. La dispersión de mixina y estroncio se adiciona o cuando la temperatura de la crema alcanza 55-60° o cuando la crema inicia el fraguado. La agitación se continua hasta que la crema se ha enfriado a la temperatura del ambiente.
- 5.

Ejemplo 9.-

Complejo de estroncio de 5,10-dióxido de 6-metoxi-1-fenaci-  
nol, pomada tópica al 0,51 %.

10.	Ingrediente	Gramos	Tanto por ciento por peso total de pomada final
	Estroncio-mixina	0,51	0,51
	Cosmetic liquid 687 Light	7,0	7,0
	Ultima White Petrolatum U.S.P.	92,49	92,49

15. El Cosmetic liquid 687 Light es un hidrocarburo altamente purificado, saturado, de cadena ramificada, C<sub>12</sub>-C<sub>14</sub>.

20. El Ultima White Petrolatum U.S.P. tiene un punto de fusión de 130-140°F, una viscosidad Saybolt a 210°F de 60-66 y una consistencia, determinada por una penetración a 77°F, de 160-190.

25. Una dispersión de estroncio-mixina se prepara al adicionar 7 gramos de Cosmetic Liquid 687 Light a 0,51 gramos de estroncio-mixina micronizada.

30. Esta dispersión se adiciona luego, agitando, a 92,49 gramos de Ultima White Petrolatum U.S.P. calentada a 60-70°C. Luego se incorpora homogéneamente en ella la estroncio-mixina, la formulación se enfría a la temperatura del ambiente.

REIVINDICACIONES

Descrito el objeto del presente invento se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones con prioridad de la solicitud de patente U.S.A., serial nº 139.287 del 23 de abril de 1971.

5. 1.- Procedimiento para preparar complejos metálicos de 5,10-dióxido de 6-metoxi-1-fenacinaol, en el que el metal se selecciona del grupo que está integrado por hierro férrico, calcio, estroncio y magnesio, que comprenden de hacer reaccionar, en un medio acuoso, 5,10-dióxido de 6-metoxi-1-fenacinaol con un compuesto metálico seleccionado del grupo constituido por cloruro férrico hexahidrato y sales básicas e hidróxidos de calcio, estroncio y magnesio.
10. 2.- Procedimiento, según la reivindicación 1, en el que el procedimiento se realiza a una temperatura de aproximadamente 20°C a unos 100°C.
15. 3.- Procedimiento, según la reivindicación 1 ó 2, en el que se emplean menos de 100 g de mixina por litro de agua.
20. 4.- Procedimiento, según la reivindicación 3, en el que se emplean de 8 a 20 g de mixina por litro de agua.
25. 5.- Procedimiento, según una de las reivindicaciones 1-4, en el que se emplean porciones aproximadamente equimolares de 5,10-dióxido de 6-metoxi-1-fenacinaol y del compuesto metálico.
30. 6.- Procedimiento, según una de las reivindicaciones 1-5 en el que en calidad de compuesto metálico se utiliza cloruro férrico hexahidrato y la reacción se realiza en ácido mineral acuoso.

- 7.- Procedimiento, según la reivindicación 6, en el que la reacción se realiza en una solución de ácido clorhídrico acuoso a 25°C aproximadamente.
5. 8.- Procedimiento, según una de las reivindicaciones 1-5, en el que en calidad de compuesto metálico se utiliza una sal básica de calcio o hidróxido cálcico.
- 9.- Procedimiento, según la reivindicación 8, en el que en calidad de compuesto metálico se utiliza hidróxido cálcico y la reacción se realiza a unos 80°C.
10. 10.- Procedimiento, según una de las reivindicaciones 1-5, en el que en calidad de compuesto metálico se utiliza una sal básica de magnesio o hidróxido magnésico.
- 11.- Procedimiento, según la reivindicación 10, en el que en calidad de compuesto metálico se utiliza hidróxido magnésico y la reacción se realiza a unos 80°C.
15. 12.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1-5, en el que en calidad de compuesto metálico se utiliza una sal básica de estroncio o hidróxido de estroncio.
20. 13.- Procedimiento, según la reivindicación 12, en el que en calidad de compuesto metálico se utiliza hidróxido de estroncio octahidrato y la reacción se realiza a unos 80°C.
- 14.- Procedimiento, según las reivindicaciones 1 y 6, caracterizado en que, especialmente se prepara el complejo férrico de 5,10-dióxido de 6-metoxi-1-fenacinaol
25. a) haciendo reaccionar el cloruro férrico hexahidrato con una suspensión acuosa concentrada de ácido mineral de una mezcla cruda que contiene 5,10-dióxido de 6-metoxi-1-fenacinaol, y
- 30.

- b) aislando el complejo de cloruro férrico sólido de 5,10-dióxido de 6-metoxi-1-fenacinaol que se forma, el cual, por ruptura del complejo en mezcla con acetona, permite, en una variante del procedimiento, recuperar el 5,10-dióxido de 6-metoxi-1-fenacinaol puro.
- 5.
- 15.- Procedimiento, según la reivindicación 14, en el que en calidad de ácido mineral se emplea ácido clorhídrico.
- 16.- Procedimiento, según la reivindicación 14, en el que en calidad de ácido mineral se emplea ácido sulfúrico.
- 10.
- 17.- Procedimiento, según las reivindicaciones 1, 8 y 9, caracterizado en que, especialmente se prepara el complejo cálcico de 5,10-dióxido de 6-metoxi-1-fenacinaol partiendo de un material crudo de 5,10-dióxido de 6-metoxi-1-fenacinaol, conteniendo como principal impureza 5,10-dióxido de 1,6-dimetoxifenacina.
- 15.
- a) haciendo reaccionar una sal básica de calcio o hidróxido de calcio con una suspensión acuosa del citado material crudo.
- 20.
- b) aislando el complejo cálcico sólido de 5,10-dióxido de 6-metoxi-1-fenacinaol que se forma, el cual, por ruptura del complejo en una solución acuosa ácida, permite, en otra variante del procedimiento, recuperar el 5,10-dióxido de 6-metoxi-1-fenacinaol puro.
- 25.
- 18.- Procedimiento, según la reivindicación 17, en el que en calidad de reactivo se utiliza hidróxido cálcico.
- 19.- Procedimiento para preparar complejos metálicos de 5,10-dióxido de 6-metoxi-1-fenacinaol.
- 30.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 21 hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a 22 de abril de 1972.

p.a.

  
JAIME ISERN  
LABORATORIO DE INVESTIGACIONES