

406.997



Int. Cl.: 107F // A 61K

406997

C E R T I F I C A D O
D E
A D I C I O N

por MEJORAS EN EL OBJETO DE LA PATENTE PRINCIPAL Nº 397.675 por "PROCEDIMIENTO DE OBTENCION DE UN NUEVO DERIVADO ANTI-BIOTICO DE TETRACICLINA", a favor de D^a PIEDAD AMEZUA FERNANDEZ, de nacionalidad española, domiciliada en Madrid, Avda. del Poblado, s/n-Edificio Montefresno, Escalera A, 1^a dcha., Puerta de Hierro.

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

El procedimiento de obtención de un nuevo derivado antibiótico, amparado por nuestra patente de invención nº 397.675, está caracterizado porque se hacen reaccionar en un medio adecuado la Doxiciclina base con el ácido acetil aminoacético; por otra parte, en un 1^{er} Certificado de Adición a dicha patente hemos descrito la ampliación de dicho procedimiento al empleo, como materia de partida, de los fosfatos o polifosfatos de la 11a-cloro-6-deoxi-6-demetil-6-metileno-5-hidroxitetraciclina, que es un intermedio en una de las síntesis conocidas de la Doxiciclina. Posterior

5.

10.

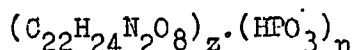
406997



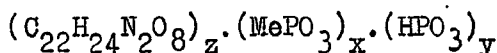
mente a este hallazgo, y prosiguiendo estos estudios, hemos encontrado que también puede partirse del fosfato complejo de Doxiciclina, que se emplea como antibiótico en formas farmacéuticas líquidas y que se encuentra con facilidad y a buen precio en el mercado nacional de materias primas farmacéuticas, estando dotado además de una estabilidad muy superior a la de la Doxiciclina base o su hidrato.

Los fosfatos complejos a que ahora se extiende la invención, mediante este segundo Certificado de Adición, son los del ácido metafosfórico y sus sales de metal alcalino.

Estos complejos del ácido metafosfórico corresponden a la fórmula empírica :



en donde $n = 1$ a 6 , $z = 1$ a 6 y $z \leq n$, siendo sus sales alcalimetálicas los complejos mono, di, tri, tetra, penta, polimetafosfatos metálicos de doxiciclina, teniendo la fórmula empírica :



donde Me es un alcalimetal farmacéuticamente aceptable, usualmente sodio o potasio, $z = 1$ a 5 , $x = 1$ a 5 , $y = 1$ a 5 , siendo $x + y \leq 6$ y $z \leq y$.

El empleo de complejos del ácido metafosfórico de Doxiciclina y sus sales alcalimetálicas, no altera sustancialmente el procedimiento seguido en la patente principal antes mencionada, sino que mejora y amplía lo que en ella se describe, simplificando considerablemente el procedimiento amparado por el 1^{er} Certificado de Adición a dicha patente.

Los siguientes ejemplos ilustran el procedimiento

- 3 -
406997



que se sigue para la obtención del derivado antibiótico, y por ende la naturaleza de la invención que presentamos, invención que no se circunscribe de ninguna manera a los detalles referidos en estos ejemplos, que son solamente descriptivos y de ningún modo limitativos.

5.

EJEMPLO 1

En un aparato esmaltado o de vidrio, de unos 60 litros de capacidad, provisto de agitación, termómetro y camisa de calefacción por baño de agua, se prepara una disolución de 680 gramos (0,25 mol) del complejo hexametafosfato sodio de doxiciclina, de fórmula $(C_{22}H_{24}N_2O_8)_5 \cdot NaPO_3 \cdot 5HPO_3$, en 24 litros de alcohol etílico, que ha sido saturado previamente con HCl gas a una temperatura comprendida entre -15° y $35^\circ C$. Para que la disolución sea completa puede ser necesario calentar suavemente, no debiendo sobrepasar en ningún caso los $30-35^\circ C$.

10.
15.

A la disolución así obtenida, se añade lentamente y controlando cuidadosamente la temperatura, otra de sosa cáustica en alcohol etílico absoluto, hasta que el pH de la mezcla sea superior a 5. Transcurrido un cierto tiempo, se deposita un precipitado, que se ha de separar.

20.

Sobre la solución neutra filtrada se va vertiendo, con buena agitación, otra de 146,5 gramos (1,25 mol) de ácido acetilaminoacético en 2.500 cc de alcohol etílico absoluto, manteniendo la temperatura de $30-35^\circ C$. Al finalizar la adición se añaden 5 gramos de carbón decolorante y se continúa agitando durante una hora más.

25.

Se hace pasar el líquido con presión a través de un filtro para retener el carbón y a un evaporador rotativo

406997



de vacío, donde se evapora el alcohol a presión de 5-10 mm. Hg y no más de 30-35°C.

5. El producto separado se termina de secar a vacío sobre ácido sulfúrico concentrado y es un polvo cristalino, de color amarillo claro, muy soluble en agua y alcoholes inferiores. Se obtienen unos 700 gramos y se recupera más de la mitad del alcohol empleado.

EJEMPLO 2

10. En un aparato esmaltado o matraz de vidrio, de unos 35 litros de capacidad, provisto de agitador, termómetro y calefacción por baño de agua, se disuelven 2.620 gramos (5 moles) del complejo de ácido metafosfórico de doxiciclina de fórmula $C_{22}H_{24}N_2O_8 \cdot HPO_3$, en 15 litros de metal acuoso, acidificado hasta pH 1, añadiendo poco a poco solución concentrada de potasa cáustica en metanol, hasta obtener un pH no inferior a 5, manteniendo durante esta operación una vigorosa agitación y controlando la temperatura de modo que no sobrepase los 30-35°C.

15. Transcurrida media hora se agregan diez litros de alcohol etílico absoluto y se deja en reposo la solución, apareciendo al poco tiempo un precipitado que se separa.

20. Sobre la solución filtrada se va vertiendo poco a poco, otra de 586 gramos (5 moles) de ácido acetilaminacético en una mezcla de 2.720 cc de dioxano, destilado recientemente y exento de peróxidos, y 4.450 cc de agua destilada. Finalmente queda un líquido con muy ligera turbidez. Se agita una hora más con 30 gramos de carbón decolorante y se filtra por filtro esterilizante en ambiente estéril.
- 25.

406997



5. El líquido límpido y ligeramente amarillo se liofiliza a granel o dosificado en viales, congelándolo previamente a -20°C y terminando la liofilización con un período de secado final de dos horas a 40°C y 10 micrones de presión, tras lo cual se procede al cerrado de los viales o al envasado estéril del producto a granel. Se obtienen unos 2.800 gramos de un producto de las características mencionadas en el ejemplo 1.

10. Descritos suficientemente en lo anteriormente expuesto la naturaleza y objeto de esta invención, se hace constar que las características del procedimiento desarrollado son susceptibles de modificaciones o variaciones en detalle, en cuanto no alteren su principio fundamental, que queda expuesto en las siguientes reivindicaciones:

15.

N O T A

1.- Mejoras en el objeto de la patente principal nº 397.675 por procedimiento de obtención de un nuevo derivado antibiótico de tetraciclina, caracterizadas porque se hacen reaccionar en un medio adecuado la doxiciclina en forma de complejos del ácido metafosfórico, de fórmula empírica $(\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_8)_z \cdot (\text{HPO}_3)_n$, en donde $n = 1$ a 6, $z = 1$ a 6 y $z \leq n$, con el ácido acetilaminoacético (ácido acetúrico).

25. 2.- Mejoras según la reivindicación anterior, caracterizadas, en que la doxiciclina se emplea en forma de sales alcaliméticas de los complejos del ácido metafosfórico, de fórmula empírica $(\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_8)_z \cdot (\text{MePO}_3)_x \cdot (\text{HPO}_3)_y$, donde Me es un alcalimetal, preferentemente sodio o potasio, $z = 1$ a 5, $x = 1$ a 5, $y = 1$ a 5, siendo $x + y \leq 6$ y

A

406997

25



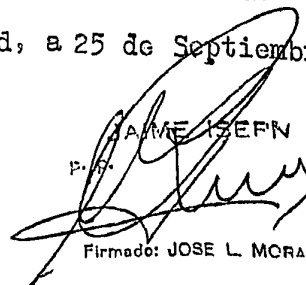
z ≤ y.

3.- Mejoras en el objeto de la patente principal n^o 397.675, por PROCEDIMIENTO DE OBTENCION DE UN NUEVO DERIVADO ANTIBIOTICO DE TETRACICLINA.

5. Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 6 páginas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a 25 de Septiembre de 1972.

p.a.

JAMES ISEPN
P. S.

Firmado: JOSE L. MORA

MLA.

