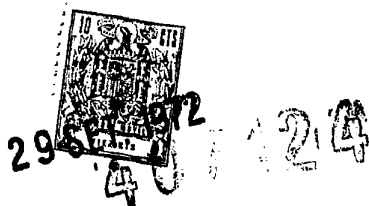


407 124



Int. Cl.: C07C//A61K

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 392.136, por "UN PROCEDIMIENTO DE OBTENCION DE UNA SAL DE DOXICICLINA", a favor de la firma FABRICA ESPAÑOLA DE PRODUCTOS QUIMICOS Y FARMACEUTICOS, S.A., "FAES", entidad española domiciliada en BILBAO (Vizcaya).

MEMORIA DESCRIPTIVA

El procedimiento de obtención de una sal de doxiciclina, amparado por nuestra patente de invención nº 392.136, está caracterizado porque se hacen reaccionar en un medio adecuado la doxiciclina base con el ácido L-2-acetamido-3-mercapto-propiónico (L-acetil-cisteína).

5.

En un primer Certificado de Adición a dicha patente, hemos descrito una mejora del procedimiento, consistente en ampliar éste al empleo como producto de partida de los fosfatos o polifosfatos de la 11a-cloro-6-doxi-6-demetil-6-metileno-5-hidroxitetraciclina, intermediato en

10.

407 124 293



una de las síntesis descritas de la doxiciclina.

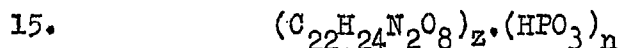
Prosiguiendo nuestras investigaciones a este respecto, hemos encontrado que también los fosfatos complejos de doxiciclina son susceptibles a empleo como producto de

5. partida para la obtención de la sal de doxiciclina que nos ocupa, empleando el procedimiento descrito en nuestra patente principal nº 392.136 y ler. Certificado de Adición.

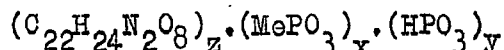
El fosfato complejo de doxiciclina presenta, entre otras, la ventaja de una estabilidad muy superior a la de doxiciclina en forma de base o hclato.

10.

Estos fosfatos complejos, a los que se amplía la invención, son los que forman doxiciclina con el ácido metafosfórico y sus sales alcalimetálicas, correspondiendo a los primeros la fórmula general empírica



donde n=1 a 6, z=1 a 6 y z≤n, y a las sales alcalimetálicas la siguiente :



donde Me es un alcalimetal, usualmente sodio o potasio,

20. z=1 a 5, x=1 a 5, y=1 a 5, siendo x + y≠6 y z≠y.

El empleo de complejos ácido metafosfórico doxiciclina y sus sales alcalimetálicas, no altera en modo alguno el procedimiento seguido en la patente principal antes mencionada, sino que mejora y amplía lo que en ella

25. se describe.

Los siguientes ejemplos ilustran el procedimiento que se sigue para la obtención del acetilcisteinato de doxiciclina, y por lo tanto, la naturaleza de la invención que presentamos, invención que no se circunscribe en

407 124



modo alguno a los detalles descritos en estos ejemplos, que son solamente descriptivos y en ningún caso limitativos.

Ejemplo 1.-

5. En un aparato osmaltado o de vidrio, de unos 60 litros de capacidad, provisto de agitación, termómetro y camisa de calefacción por baño de agua, se prepara una solución de 680 gramos (0,25 mol) del complejo hexametafosfato sodio de doxiciclina, de fórmula  $(C_{22}H_{24}N_2O_8)_5 \cdot NaPO_3 \cdot (HPO_3)_5$ , en 24 litros de alcohol etílico (saturado previamente con HCl gas a una temperatura comprendida entre  $-15^\circ$  y  $35^\circ C$ ), templando si es preciso y no sobrepasando los  $30-35^\circ C$ .

10. A dicha solución se agrega otra de sosa caústica en alcohol etílico absoluto, hasta obtener un pH por encima de 5, dejando reposar la solución un tiempo suficientemente largo para que se deposite un precipitado, que puede ser floculento, y que se separa por los procedimientos usuales.

15. Sobre la solución neutra filtrada, se va vertiendo, con buena agitación, otra de 205 gramos (1,25 mol) de acetilcisteína en 2.500 c.c. de alcohol etílico absoluto, manteniendo la temperatura de  $30-35^\circ C$ . Terminada dicha adición, se añaden 5 gramos de carbón decolorante y se continúa agitando una hora más.

20. El líquido se pasa con presión, a través de un filtro para retener el carbón, a un evaporador rotativo de vacío, donde se evapora el alcohol a presión de 5-10 mm. Hg y no más de  $30-35^\circ C$ .

25. El producto separado se termina de secar en va-

407124

29



cio sobre ácido sulfúrico concentrado y es un polvo cristallino, de color amarillo claro, muy soluble en agua y en los alcoholes inferiores.

5. Se obtienen unos 750 gramos y se recupera un 60-65% 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 metanol acuoso del 50 al 95%, a pH 1, añadiendo poco a poco solución concentrada de potasa cáustica en metanol, hasta obtener un pH superior a 6. Durante esta operación se mantiene una rigurosa agitación, enfriando, si fuera necesario, para mantener una temperatura en la mezcla inferior a 30-35°C.

15. Al cabo de media hora se añaden diez litros de alcohol etílico absoluto y se deja reposar la solución, enfriada convenientemente, con lo que al cabo de un cierto tiempo se forma un precipitado, que se separa.

20. Sobre la solución filtrada se va vertiendo poco a poco otra de 815 gramos (5 moles) de acetilcisteína en una mezcla de 2.720 c.c. de dioxano, destilado recientemente y exento de peróxidos, y 4.450 c.c de agua destilada. Al final 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. El líquido límpido y ligeramente amarillo, se

407124 29 SEP 1964



5. Liofiliza a granel o dosificado en viales, congelándolo previamente a  $-20^{\circ}\text{C}$  y terminando la liofilización con un período de secado final de dos horas a  $40^{\circ}\text{C}$  y 10 micrones de presión, tras el cual se procede al cerrado de los viales o al envasado estéril del producto a granel. Se obtienen unos 3.000 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 ó variaciones en detalle, en cuanto no alteren su principio fundamental, que queda expuesto en las siguientes reivindicaciones :

N O T A

15. 1.- Mejoras en el objeto de la patente principal nº 392.136 por un procedimiento de obtención de una sal de doxiciclina 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 L-2-acetamido-3-mercapto propiónico (L-acetilcisteína).

20.

25. 2.- Mejoras según la reivindicación 1, en el que la doxiciclina se emplea en forma de sales alcaliméticas de los complejo 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  $x + y \neq 6$  y  $z \neq y$ .

3.- Mejoras en el objeto de la patente principal nº 392.136 por un procedimiento de obtención de una

407 124



sal de doxiciclina.

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

5.

Madrid a, 29 SET. 1972

p. a. JAIME ISERN  
p. p.

  
Firmado: JOSE F. NIETO

MLA