

OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

⑪ Número de publicación: **2 145 598**

⑤① Int. Cl.⁷: C25B 3/04

C07C 323/59

⑫

TRADUCCION DE PATENTE EUROPEA

T3

⑧⑥ Número de solicitud europea: **97919417.2**

⑧⑥ Fecha de presentación : **07.05.1997**

⑧⑦ Número de publicación de la solicitud: **0 905 282**

⑧⑦ Fecha de publicación de la solicitud: **31.03.1999**

⑤④ Título: **Procedimiento para la síntesis electroquímica de N-acetilcisteína a partir de cistina.**

③⑩ Prioridad: **07.05.1996 ES 9601014**

④⑤ Fecha de la publicación de la mención BOPI:
01.07.2000

④⑤ Fecha de la publicación del folleto de patente:
01.07.2000

⑦③ Titular/es: **UNIVERSIDAD DE ALICANTE
O.T.R.I., Carretera San Vicente del Raspeig
03690 San Vicente del Raspeig, ES**

⑦② Inventor/es: **Aldaz Riera, Antonio;
Montiel Leguey, Vicente;
García García, Vicente y
González García, José**

⑦④ Agente: **Ungría López, Javier**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (artº 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCION

Procedimiento para la síntesis electroquímica de N-acetilcisteína a partir de cistina.

Campo técnico de la invención

La presente invención se encuadra dentro del campo técnico de los procesos de producción de N-acetil-cisteína, que es un producto con importantes aplicaciones en el sector farmacéutico.

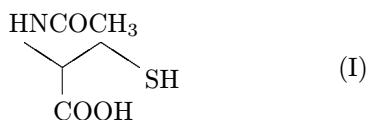
Más específicamente, la presente invención proporciona un nuevo procedimiento para la síntesis electroquímica de N-acetilcisteína que tiene claras ventajas sobre los procedimientos convencionales, en especial, en lo que a calidad del producto se refiere así como al impacto medioambiental.

Estado de la técnica anterior a la invención

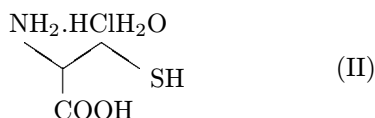
Los N-acil derivados de la cisteína, en los que el grupo acilo puede proceder de un ácido mono o dicarboxílico y, en particular, los monoacilderivados entre los que se encuentra la N-acetilcisteína, poseen aplicaciones terapéuticas como mucolítico (Patente U.S. 3.184.505 (1965)), en el tratamiento de lesiones de la córnea (Bull. Mem. Soc. Fr. Ophthalmol. 94,425 (1982)), como antídoto en sobredosis de aminocetofen (Review. Pharmacological and Biochemical Properties of Drug Substances, vol. 2. M.E. Goldberg. Ed. (An. Pharm. Assoc. Washington. DC, 1979), pp 479-488).

Más recientemente, se ha descrito su utilización en la prevención de la muerte apoptótica de células neuronales (Journal of Neuroscience, 15, 4, (1995)), la inhibición por N-acetilcisteína del RNA mensajero de interleukina 6 (Febbs Letter. 353, 1 (1994)), la supresión de efectos antiproliferativos del factor de necrosis tumoral (ibid), y la regulación de citoquina de óxido nítrico sintetasa en pigmentos de retina de ratón (Experimental Eye Research. 59,2 (1994)).

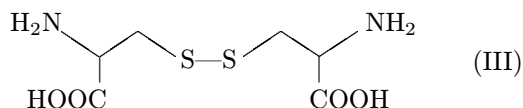
La N-acetil-L-cisteína de fórmula (I)



se obtiene convencionalmente por monoacetilación del clorhidrato de L-cisteína de fórmula (II):



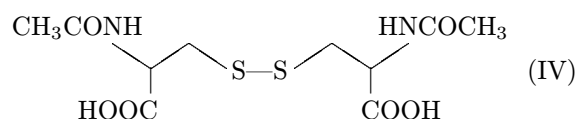
en un disolvente acuoso-orgánico apropiado. La naturaleza de este disolvente hace que el rendimiento de la reacción oscile entre 60 y 95 %. Sin embargo, el compuesto (II) no es una materia prima asequible en el comercio, sino que hay que obtenerlo por reducción de la L-cistina de fórmula (III):



bien empleando reductores convencionales, bien empleando una reducción electroquímica.

En este proceso, la separación de (I) desde la disolución procedente de la acetilación de (II) implica manejar disoluciones con contenidos salinos en acetato muy grandes que pueden influir en la calidad del producto. Si su aplicación está centrada dentro del campo farmacéutico. Por otra parte, para la obtención de (I) a partir de (II) es preciso que este último producto (II) esté perfectamente separado del producto (III) empleado como materia de partida en su síntesis ya que trazas de (III) podrían perjudicar al siguiente paso del proceso.

Por otra parte, existe la posibilidad de obtener la N-acetil-L-cisteína (I) por reducción de la bis-acetil-1-cistina de fórmula (IV):



mediante el empleo de reductores convencionales tales como el cinc. A su vez, el compuesto (IV) se obtendría previamente por acetilación de (III).

El problema de este segundo proceso alternativo reside principalmente en la fase de reducción. Cuando el reductor, normalmente cinc metálico, ha actuado se transforma en Zn^{+2} , con lo que el compuesto (I) deseado debe aislarse de un medio que tiene un alto contenido salino en Zn^{+2} lo que acarrea problemas de separación y de calidad del producto final obtenido. Por otra parte, las aguas residuales, que presentan un alto contenido salino en iones Zn^{+2} , constituyen un importante problema medio-ambiental.

Otro aspecto a considerar de esta reducción es que se producen volúmenes importantes de gas hidrógeno que como es sabido es un gas peligroso de manejar por su potencial capacidad de explosión.

Por otra parte el exceso de metal cinc no transformado tiene que eliminarse formando el correspondiente mercaptano de plomo, seguido de aislamiento, tratamiento con sulfuro de hidrógeno, eliminación del sulfuro de plomo formado, liofilización de la disolución y recristalizaciones posteriores con disolventes, para conseguir un rendimiento final de aproximadamente un 48 % (M.W. Pirie y col. Biochemical Journal 2, 614 (1931); M.W. Pirie y col. Ibid, 27, 1716 (1933); Smith, Gorin. J. Org. Chem. 26, (1961); y Greenstein. Chemistry of the Amino Acids. Vol. 3. Ed. Krieger. Florida 1984).

En la U.S. Patent 3.184.505 se describe un proceso de monoacetilación selectiva, partiendo del clorhidrato de cisteína, ya que la acetilación de ésta, conduce normalmente a compuestos N,S-diacil. El proceso se efectúa suspendiendo o disolviendo la cisteína en un tampón y en el disolvente adecuado. Debido a los problemas de descomposición de la cisteína en medio básico y a temperaturas mayores de 20°C , es preciso la utilización de sistemas de refrigeración y la utilización de atmósfera inerte (nitrógeno, helio,...). La sal de N-Acetil-1-cisteína formada, es mucho más estable que la propia cisteína en ese medio.

Debido a la necesidad de disolvente en la etapa inicial del proceso, es preciso emplear equipos

complejos y costosos, así como neutralizar previamente el clorhidrato y eliminar el contenido salino antes del aislamiento del producto.

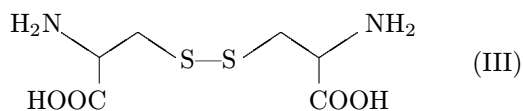
Por lo tanto, continua siendo necesario conseguir un procedimiento que elimine o reduzca los problemas de los procedimientos clásicos de obtención de N-acetil-L-cisteína.

Con esta finalidad se ha desarrollado y completado la presente invención, en la que se proporciona un nuevo procedimiento para la síntesis electroquímica de la N-acetilcisteína con importantes ventajas sobre los procedimientos de la técnica anterior.

Descripción detallada de la invención

La presente invención, tal y como se indica en su enunciado, se refiere a un nuevo procedimiento para la síntesis electroquímica de la N-acetilcisteína a partir de cistina.

El procedimiento de la presente invención comprende una primera fase de acetilación de la cistina de fórmula (III):



en disolución acuosa y con anhídrido acético. Para esta fase se emplea cualquiera de los procesos habituales descritos en la bibliografía. Por ejemplo, se disuelve (III) en una disolución acuosa de un hidróxido de metal alcalino o alcalinotérreo, preferiblemente hidróxido sódico, con un pH superior a 7 y a una temperatura de unos 0°C.

Después de finalizada esta etapa de acetilación se obtendrá una disolución de reacción conteniendo la bis-acetil-L-cistina (IV) producida, acetato sódico y agua.

Esta disolución se somete a un tratamiento electroquímico de desalinización y reducción que pueden realizarse secuencial o simultáneamente, constituyendo dicho tratamiento electroquímico el objeto de la presente invención.

En la primera alternativa, la disolución conteniendo (IV) se somete primeramente a un proceso de desalinización mediante el uso de electrodiálisis convencional, inversa o en cascada, para obtener una disolución que habrá perdido la mayor parte de su contenido salino (acetato alcalino o alcalinotérreo). Esta disolución se somete, seguidamente, a un proceso de reducción electroquímica. Tras finalizar dicho proceso se obtiene una disolución de (I) con un bajo contenido salino, la cual puede tratarse de forma óptima para aislar el producto deseado (I), con una calidad capaz de cumplir con los requisitos de la farmacopea americana.

En la segunda alternativa, la disolución conteniendo (IV) se somete a un proceso simultáneo de desalinización y reducción electroquímicas mediante un reactor electroquímico adecuado. Con ello se obtiene en una sola etapa electroquímica una disolución conteniendo (I) con un bajo contenido salino que, como antes, puede tratarse de forma óptima para separar el producto deseado, con la calidad requerida.

A continuación se explica con más detalle cada una de las dos alternativas del procedimiento de la presente invención.

En la primera alternativa, la disolución resultante de la acetilación de (III), conteniendo (IV), se somete a un proceso de electrodiálisis convencional, inversa o en cascada, como se ilustra en el Figura 1.

La disolución se alimenta en el compartimento etiquetado como "disolución a diluir", mientras que como "disolución a concentrar" se empleará una disolución acuosa de acetato sódico. La "reacción anódica" y "reacción catódica" estarán formadas por la misma o diferentes disoluciones salinas, de ácidos o bases disociadas. Como "cátodo" se utiliza un electrodo plano o tridimensional y realizado en un material seleccionado de entre la siguiente relación: metales, óxidos conductores o derivados de compuestos carbonosos o del grafito, cátodo de difusión de gas. Como "ánodo" se utiliza un electrodo estable seleccionado entre: Ti-Pt, Ti-Pb, DSA oxígeno, DSA cloro, PbO₂, carbones vítreos, ánodo de difusión de gas. El cátodo y ánodo no serían limitantes de la invención. Las membranas utilizadas para la electrodiálisis serán un conjunto de membranas aniónicas y catiónicas elegidas de entre: NAFION, NOSEPTA, ASAHI, AQUALYTIC o cualquier otro comercial. Para hacer funcionar el sistema se fijarán densidades de corriente comprendidas entre 1 y 1000 mA/cm², pudiendo ser la densidad de corriente constante o variable con el tiempo. Tras finalizar el proceso de electrodiálisis se obtiene una "disolución concentrada" que ha aumentado su contenido en acetato de metal alcalino o alcalinotérreo y se obtiene una "disolución diluida" que contiene a IV y en la que el contenido en acetato sódico ha disminuido ostensiblemente. Como es bien conocido en la técnica, la abreviatura "asa" según se ha utilizado anteriormente y de aquí en adelante, significa "Dimensional Stable Anode".

Compartimento de solución a diluir

Un acetato de catión alcalino o alcalinotérreo cuyo intervalo de concentración, que puede variar entre 0,01M y la concentración máxima que permite su solubilidad en este medio, y N-acetilcisteína en un intervalo de concentración de 0,01 a 4M. El pH puede variar entre 2,5 y 10.

Compartimento de solución a concentrar

Cualquier solución de sal, preferiblemente un acetato de catión alcalino o alcalinotérreo cuyo intervalo de concentración puede variar entre 0,01 M y la concentración máxima que permite su solubilidad en este medio. Preferiblemente, el acetato es acetato de sodio y su concentración está comprendida entre 0,01 y 20 M.

Posteriormente la disolución que contiene a IV denominada "disolución diluida" se somete a un proceso de electrorreducción en un reactor o célula electroquímica o célula de electrosíntesis que estará formada por, al menos, un cátodo y un ánodo, un catolito y un anolito separados por unos medios de separación adecuados, tales como una membrana de intercambio iónico o cualquier otro separador apropiado.

Como cátodo pueden utilizarse electrodos constituidos por grafito, carbón o sus derivados, plomo, estaño, zinc, cobre, titanio platinizado, cualquier acero o aleación en la que intervenga el hierro, aluminio o sus aleaciones con galio, in-

dio o talio, cátodos de difusión de gas, o preferentemente, un electrodo de grafito, carbón o sus derivados en forma tridimensional con un colector de corriente adecuado. Como "ánodo" se utiliza un electrodo estable seleccionado entre: Ti-Pt, Ti-Pb. DSA oxígeno, DSA cloro, PbO₂, carbones vítreos, grafito, ánodo de difusión de gas sin que estos electrodos sean limitantes de la invención. No obstante, al objeto de que los rendimientos y la selectividad sean los adecuados, y para evitar la contaminación por metales pesados en el producto final, al tener que utilizar plomo, es preferible la utilización de uno o varios cátodos constituidos por un electrodo de plomo, ya que la naturaleza y forma del electrodo influye decisivamente en la calidad del producto final. Asimismo, la calidad farmacéutica requerida implica que la célula de electrosíntesis incluya uno o varios ánodos constituidos por DSA-Oxígeno, al objeto de evitar los problemas de corrosión detectados en otros tipos de ánodos utilizados y que podrían conducir a un producto con calidad no farmacéutica (US Pharmacopea).

El catolito, o disolución en contacto con el cátodo, estará formada por la disolución proveniente de la ELECTRODIALISIS ("disolución diluida") y que contiene a IV. El anolito, o disolución que está en contacto con el ánodo, puede estar formado por una disolución acuosa de cualquier electrolito salino, por ejemplo, una disolución acuosa de sulfato sódico.

El catolito y el anolito han de estar necesariamente separados por unos medios de separación adecuados, tales como una membrana de intercambio iónico, preferentemente una membrana selectiva que permite el paso de cationes pero no de aniones, o por cualquier otro tipo de separador. Estas membranas serán elegidas entre las comerciales NAFION, NEOSEPTA, SYBRON, IONICS, AQUALYTIC o cualquier otra comercial.

Tal como se ha indicado, los electrodos pueden ser planos o pueden tener cualquier forma o estructura y pueden estar dispuestos en una agrupación tipo filtroprensa o similar. Preferentemente, se deben utilizar electrodos tridimensionales.

La conexión de los electrodos a la fuente puede ser monopolar, bipolar o mixta, preferentemente, la bipolar por el diseño específico de la célula de electro-síntesis. La electrólisis puede realizarse a una temperatura comprendida entre 0 y 90°C.

La densidad de corriente puede estar comprendida entre 1 mA/cm² y 5.000 mA/cm² y no tiene que permanecer, necesariamente, constante durante la electrólisis.

En una realización de la invención, la operación, de electrorreducción se hace con la composición de soluciones:

Catolito: Acetato de catión alcalino o alcalinotérrico cuyo intervalo de concentración puede variar entre 0,01 M y la concentración máxima que permita su solubilidad en este medio, y por N-acetilcisteína en un intervalo de concentración de 0,1 a 4M. El pH puede variar entre 2,5 y 10.

Anolito: Solución acuosa de cualquier electrolito salino. Preferiblemente el acetato es acetato de sodio y su concentración puede estar entre 0,01M

y 20 M.

Una vez se da por finalizada la electrosíntesis, el catolito se somete a un proceso a destilación a presión reducida en el que se elimina el agua. A continuación al residuo se le añade un alcohol, preferentemente, unos de los siguientes: etanol, isopropanol, metanol. A la disolución resultante se le añade una disolución de ácido clorhídrico hasta que el pH alcanza un valor inferior a 2. Aparecerá un precipitado blanco que es separado. La disolución resultante se somete a destilación a presión reducida hasta eliminar todo el disolvente, quedando un sólido que corresponde al producto (I) deseado. Este sólido blanco es cristalizado y recristalizado en agua obteniéndose un sólido blanco que cumple con las características del producto deseado para que sea utilizado como producto farmacéutico. Estas características analíticas son:

Riqueza HPLC	>98,2 %
Rotación específica	+21 a +27
Residuo de ignición	<0.5 %
Metales pesados	<10 ppm
Pérdida por secado	<1.0 %
Arsénico	<5 ppm

En la segunda alternativa, la disolución resultante de la acetilación de (III), conteniendo (IV) se somete a un proceso de electrodiálisis + reducción electroquímica acoplados en un reactor electroquímico tal como el que se ilustra en la Figura 2.

La disolución que contiene a IV (IV+NaAc en fig.2) se somete a un proceso de electrorreducción + desalinización en un reactor o célula electroquímica o célula de electrosíntesis que estará formada por, al menos, un cátodo y un ánodo, un catolito, un anolito, un diluido y un concentrado, separados por unos medios de separación adecuados (M.A. y M.C. de la fig.2), tales como una membrana de intercambio iónico o cualquier otro separador apropiado.

Como cátodo pueden utilizarse electrodos constituidos por grafito, carbón o sus derivados, plomo, estaño, zinc, cobre, titanio platinizado, cualquier acero o aleación en la que intervengan el hierro, aluminio o sus aleaciones con galio, indio o talio, cátodos de difusión de gas, o preferentemente, un electrodo de grafito, carbón o sus derivados en forma tridimensional con un colector de corriente adecuado. Como "ánodo" se utiliza un electrodo estable seleccionado entre: Ti-Pt, Ti-Pb, DSA oxígeno, DSA cloro, PbO₂, carbones vítreos, grafito, ánodo de difusión de gas sin que estos electrodos sean limitantes de la invención. No obstante, al objeto de que los rendimientos y la selectividad sean los adecuados, y para evitar la contaminación por metales pesados en el producto final, al tener que utilizar plomo, es preferible la utilización de uno o varios cátodos constituidos por un electrodo de plomo, ya que la naturaleza y forma del electrodo influye decisivamente en la calidad del producto final. Asimismo, la calidad farmacéutica requerida implica que la célula de electrosíntesis incluya uno o varios ánodos constituidos por DSA-Oxígeno, al objeto de evitar los problemas de corrosión detec-

tados en otros tipos de ánodos utilizados y que podrían conducir a un producto con calidad no farmacéutica (US Pharmacopea).

El catolito y el diluido (fig. 2) estarán alimentados por la misma disolución proveniente de la acetilación de III y que contiene a IV + acetato sódico (NaAc). El anolito y el concentrado pueden estar alimentados por una misma disolución acuosa de cualquier electrolito salino, por ejemplo, una disolución acuosa de acetato sódico (NaAc).

El anolito y el diluido, y el catolito y el concentrado, respectivamente, han de estar necesariamente separados por unos medios de separación adecuados, tales como una membrana de intercambio iónico, preferentemente una membrana selectiva que permite el paso de aniones pero no de cationes (M.A.) en, o por cualquier otro tipo de separador. Estas membranas serán elegidas entre las comerciales - NAFION, NEOSEPTA, SYBRON, IONICS, AQUALYTIC o cualquier otra comercial.

El diluido y el concentrado, han de estar necesariamente separados por unos medios de separación adecuados, tales como una membrana de intercambio iónico, preferentemente una membrana selectiva que permite el paso de cationes pero no de aniones (M.C.) en, o por cualquier otro tipo de separador. Estas membranas serán elegidas entre las comerciales - NAFION, NEOSEPTA, SYBRON, IONICS, AQUALYTIC o cualquier otra comercial.

Tal como se ha indicado, los electrodos pueden ser planos o pueden tener cualquier forma o estructura, y pueden estar dispuestos en una agrupación tipo filtro-prensa o similar. Preferentemente, se deben utilizar electrodos tridimensionales.

La conexión de los electrodos a la fuente puede ser monopolar, bipolar o mixta, preferentemente, la bipolar por el diseño específico de la célula de electrosíntesis. La electrólisis puede realizarse a una temperatura comprendida entre 0 y 90°C.

La densidad de corriente puede estar comprendida entre 1 mA/cm² y 5.000 mA/cm² y no tiene que permanecer, necesariamente, constante durante la electrólisis.

Una vez se da por finalizada la electrosíntesis, el catolito se somete a un proceso de destilación a presión reducida en el que se elimina el agua. A continuación al residuo de le añade un alcohol, preferentemente, uno de los siguientes: etanol, isopropanol, metanol. A la disolución resultante se le añade una disolución de ácido clorhídrico hasta que el pH alcanza un valor inferior a 2. Aparecerá un precipitado blanco que es separado. La disolución resultante se somete a destilación a presión reducida hasta eliminar todo el disolvente, quedando un sólido que corresponde al producto (I) deseado. Este sólido blanco es cristalizado y recristalizado en agua obteniéndose un sólido blanco que cumple con las características del producto deseado para que sea utilizado como producto farmacéutico. Estas características analíticas son las mismas que se indicaron anteriormente para la alternativa primera.

Como puede verse por lo expuesto anteriormente, con el procedimiento de la presente in-

vención se evita la utilización de (II) como producto de partida, ya que se parte de la cistina (III) o la bis-acetilcistina (IV), realizándose además una separación de la N-acetil-1-cisteína (I) a partir de una disolución de bajo contenido salino. Todo ello redundará en una simplificación del procedimiento y en una separación del producto deseado (I) en mejores condiciones.

Por otro lado se utilizan dos técnicas electroquímicas (electrodialisis y reducción electroquímica consecutivas o simultáneas) que reducen a prácticamente cero los problemas de impacto medioambiental respecto de otras técnicas de reducción o desalinización. Hay que resaltar la seguridad de la técnica de reducción electroquímica respecto de la utilización de un reductor convencional como el Zn por ejemplo.

Además es posible la conexión en cascada entre las etapas de electrodiálisis y la reducción electroquímica en el caso de que ambas etapas sean consecutivas (primera alternativa), no siendo necesaria dicha conexión cuando ambas etapas se efectúan simultáneamente en el mismo reactor electroquímico.

Por lo tanto, el procedimiento de la presente invención presenta claras ventajas sobre los de la técnica anterior, las cuales pueden resumirse en los siguientes puntos:

- a) Evita la utilización de agentes reductores (metales).
- b) Se realiza la reducción electroquímicamente.
- c) No es necesario precipitar y aislar las sales, ya que éstas se eliminan por otra técnica electroquímica: Electrodiálisis.
- d) No se precisa el aislamiento del intermedio de reacción.
- e) Las condiciones de proceso, favorecen que no se formen impurezas no deseadas.
- f) Impacto medioambiental prácticamente nulo.
- g) Seguridad en el manejo de reactivos, ya que se eliminan los peligrosos (zinc) evitando la liberación incontrolada de hidrógeno.
- h) Disminución del número de etapas de proceso.
- i) Automatismo total de proceso.
- j) Mayor calidad del producto, ya que se cumplen especificaciones US Pharmacopea.

k) Al no partir de cisteína, bastante inestable en medio básico, se consigue directamente con el proceso de reducción, la formación de N-acetil-1-cisteína, mucho más estable que la cisteína en el medio, evitando por tanto la utilización de atmósfera inerte y bajas temperaturas.

Breve descripción de las figuras

La Figura 1 ilustra el dispositivo electroquímico empleado para llevar a cabo la primera alternativa del procedimiento de la presente invención "A" representa "membrana aniónica" y "C" representa "membrana catiónica".

La Figura 2 ilustra el dispositivo electroquímico empleado para llevar a cabo la segunda alternativa del procedimiento de la presente invención. "M.A." representa, "membrana aniónica" y "M.C." representa "membrana catiónica".

Modos de realización de la invención

La presente invención se ilustra adicional-

mente mediante los siguientes Ejemplos los cuales no pretenden ser limitativos de su alcance definido única y exclusivamente por la nota reivindicatoria adjunta.

Ejemplo 1

1°) *Acetilación de (III) para obtener (IV)*

Se disuelven 24 gramos de L-cistina en 100 ml. de NaOH 2N, después de enfriar la disolución a 0°C, se añaden alternativamente y en pequeñas porciones con agitación vigorosa 500 ml. de NaOH 2N fría y 50ml. de anhídrido acético. El pH se mantiene durante todo el tiempo aproximadamente a 9. Después de completar la adición, 2 horas más tarde se añade HCl 6N hasta pH 6-7.

2°) *Electrodiálisis de la disolución que contiene a (IV)*

Con el objetivo de eliminar la mayor parte del contenido salino, la disolución obtenida anteriormente se somete a un proceso de electrodiálisis con las siguientes características:

REACTOR: 10 CÉLULAS ELECTRODIÁLISIS.

MEMBRANA CATIONICA: CMX

MEMBRANA ANIONICA: AMX

CATODO: ACERO INOXIDABLE.

ANODO: Ti/Pt.

CATOLITO+ANOLITO: 2,0 litros de Acetato sódico 0,1M

FLUJO: 150 L/H

DISOLUCIÓN A DILUIR: La disolución obtenida en el apartado anterior (contiene a IV, acetato sódico y agua)

pH: 7,3

FLUJO: 300 L/H

DISOLUCIÓN A CONCENTRAR: 1,5 litros de disolución de Acetato sódico 0,1M

pH: 7,5

FLUJO: 300 L/H

CARGA TOTAL CIRCULADA: 100% Carga total a circular

DENSIDAD DE CORRIENTE: Osciló entre 50-250 A/m²

Tras finalizar la electrodiálisis se obtiene en el compartimento "disolución diluida", una disolución con un pH de 5,3 que ha perdido la mayor parte del contenido en acetato sódico que tenía inicialmente. Esta disolución será sometida, a continuación a un proceso de electrorreducción.

3°) *Electrorreducción de la disolución que contiene a (IV) y que proviene de la etapa de electrodiálisis*

La disolución anterior se somete a un proceso de electrorreducción en un reactor electroquímico de un área unitaria de 200 cm², compuesto por:

CATODO: Plomo/Carbón

ANODO: Anodo dimensionalmente estable

MEMBRANA: NAFION

El catolito era la disolución proveniente de la etapa anterior y catalogada como "disolución diluida" y con un pH de 5,3. El anolito era una disolución de ácido sulfúrico 4x10⁻²M. Tras circular una carga de 24 A.h manteniendo una densidad de corriente comprendida entre 25-50 mA/cm², la disolución del catolito se lleva a rotavapor eliminando el agua a presión reducida. Posteriormente el residuo se disuelve en metanol y se ajusta el pH con ácido clorhídrico hasta un valor comprendido inferior a 2. Aparece un precipitado blanco que se filtra; el filtrado se somete a destilación a presión reducida apareciendo un sólido cristalino que se recristaliza en agua, dando lugar a un sólido blanco que es identificado como N-acetilcisteína (90%).

Ejemplo 2

1°) *Acetilación de (III) para obtener (IV)*

Se disuelven 24 gramos de L-cistina en 100 ml de NaOH 2N, después de enfriar la disolución a 0°C, se añaden alternativamente y en pequeñas porciones con agitación vigorosa 500 ml de NaOH 2N fría, y 50 ml de anhídrido acético. El pH se mantiene durante todo el tiempo aproximadamente a 9. Después de completar la adición, 2 horas más tarde se añaden HCl 6N hasta pH 6-7. 2°) *Electrorreducción + desalinización simultáneas de la disolución que contiene a (IV) + acetato sódico (NaAc)*

La disolución proveniente del apartado anterior se alimenta como catolito+diluido, con el propósito de transformar IV en I y a la vez eliminar la mayor parte del contenido salino (acetato sódico). Este reactor tiene las siguientes características:

REACTOR: 1 UNIDAD BÁSICA DE 4 COMPARTIMENTOS DE 63 cm² DE ÁREA UNITARIA POR COMPARTIMENTO.

MEMBRANA CATIONICA: N117

MEMBRANA ANIONICA: ACS

CATODO: PLOMO/CARBON.

ANODO: ANODO DIMENSIONALMENTE ESTABLE.

ANOLITO+CONCENTRADO: 0,75 litros de Acetato sódico 0,1 M

CATOLITO + DILUIDO: 0,35 litros de la disolución obtenida en el apartado anterior (contiene a IV, acetato sódico y agua)

pH: 7,3

CARGA TOTAL CIRCULADA: 100% Carga total a circular

DENSIDAD DE CORRIENTE: Osciló entre 50-250 A/m²

Tras finalizar la electrodiálisis se obtiene en el compartimento catolito + diluido, una disolución con un pH de 5,3 que ha perdido la mayor parte del contenido en acetato sódico que tenía inicialmente y en la que IV se ha reducido a I. Esta disolución se lleva a rotavapor eliminando el agua a presión reducida. Posteriormente el residuo se disuelve en metanol y se ajusta el pH con ácido clorhídrico hasta un valor comprendido inferior a

2. Aparece un precipitado blanco que se filtra; el filtrado se somete a destilación a presión reducida apareciendo un sólido cristalino que se recrista-

liza en agua, dando lugar a un sólido blanco que es identificado como N-acetilcisteína (90 %).

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para la síntesis electroquímica de N-acetilcisteína a partir de cistina, **caracterizado** porque comprende:

(a) obtención de N-acetilcisteína a partir de L-cistina, mediante las siguientes etapas:

(i) acetilación de L-cistina para producir N-acetilcistina;

(ii) electroreducción y desalinización por electrodiálisis de la N-acetilcistina así producida para dar la N-acetilcisteína; o

(B) obtención de N-acetilcisteína a partir de L-cistina, mediante las siguientes etapas:

(i) acetilación y desalinización por electrodiálisis de L-cistina para producir N-acetilcistina;

(II) electroreducción de N-acetilcistina, para producir N-acetilcisteína;

(C) obtención de N-acetilcisteína a partir de L-cistina, mediante las siguientes etapas:

(i) electroreducción de L-cistina para producir L-cisteína;

(ii) acetilación y desalinización por electrodiálisis de la L-cisteína, para producir N-acetilcisteína.

2. Procedimiento según la reivindicación 1, **caracterizado** porque las operaciones de electroreducción y desalinización en (A) (ii) se llevan a cabo en un mismo reactor o célula electroquímica formada por, al menos, un cátodo, un ánodo y unos medios de separación.

3. Procedimiento según la reivindicación 2, **caracterizado** porque el cátodo está constituido por electrodos de grafito, carbón, plomo, estaño, cinc, cobre, titanio platinizado, cualquier acero o aleación de hierro, aluminio o sus aleaciones con galio, indio o talio, cátodos de difusión de gas.

4. Procedimiento según la reivindicación 2, **caracterizado** porque el ánodo está constituido por un electrodo estable seleccionado entre Ti-Pt, Ti-Pb, DSA oxígeno, DSA cloro, PbO₂, carbones vítreos, grafito, ánodo de difusión de gas.

5. Procedimiento según la reivindicación 2, **caracterizado** porque los medios de separación están constituidos por membranas de intercambio iónico.

6. Procedimiento según la reivindicación 2, **caracterizado** porque el proceso electrolítico se lleva a cabo a una temperatura comprendida entre 0 y 90°C y a una densidad de corriente comprendida entre 1 mA/cm² y 5000 mA/cm², pudiendo ser constante o variable durante el transcurso del proceso.

7. Procedimiento según la reivindicación 1, **caracterizado** porque las operaciones de desalinización en (B) (i) y (C) (ii) se llevan a cabo en una célula electroquímica constituida al menos por un cátodo, un ánodo y unos medios de separación.

8. Procedimiento según la reivindicación 7, **caracterizado** porque el cátodo está constituido por un electrodo plano o tridimensional de metal, óxido conductor, un derivado de un compuesto carbonoso o del grafito o un cátodo de difusión de gas.

9. Procedimiento según la reivindicación 7, **caracterizado** porque el ánodo está constituido por un electrodo estable seleccionado entre Ti-Pt,

Ti-Pb, DSA oxígeno, DSA cloro, PbO₂, carbones vítreos, grafito vítreo o derivados carbonosos, ánodo de difusión de gas.

10. Procedimiento según la reivindicación 7, **caracterizado** porque los medios de separación están constituidos por membranas aniónicas o catiónicas.

11. Procedimiento según la reivindicación 7, **caracterizado** porque el proceso electrolítico se lleva a cabo a una densidad de corriente comprendida entre 1 y 1000 mA/cm², pudiendo ser constante o variable durante el transcurso del proceso.

12. Procedimiento según la reivindicación 1, **caracterizado** porque las operaciones de electroreducción en (B) (ii) y (C) (i) se llevan a cabo en una célula electrolítica constituida, al menos, por un cátodo, un ánodo y unos medios de separación.

13. Procedimiento según la reivindicación 12, **caracterizado** porque el cátodo está constituido por un electrodo de grafito, carbón, plomo, estaño, cinc, cobre, titanio platinizado, cualquier acero o aleación en la que intervenga el hierro, aluminio o sus aleaciones con galio, indio o talio, cátodos de difusión de gas.

14. Procedimiento según la reivindicación 12, **caracterizado** porque el ánodo está constituido por un electrodo estable seleccionado entre Ti-Pt, Ti-Pb, DSA oxígeno, DSA cloro, PbO₂, carbones vítreos, grafito vítreo o derivados carbonosos, grafito, ánodo de difusión de gas.

15. Procedimiento según la reivindicación 12, **caracterizado** porque los medios de separación están constituidos por membranas de intercambio iónico.

16. Procedimiento según la reivindicación 12, **caracterizado** porque el proceso de reducción electrolítica se lleva a cabo a una temperatura comprendida entre 0 y 90°C y a una densidad de corriente entre 1 mA/cm² y 500 mA/cm², pudiendo la densidad ser constante o variable durante el proceso.

17. Procedimiento según la reivindicación 1, **caracterizado** porque las etapas (i) y (ii) de (B) se pueden llevar a cabo de forma independiente o sucesiva.

18. Procedimiento según la reivindicación 1, **caracterizado** porque las etapas (i) y (ii) de (C) se pueden llevar a cabo de forma independiente o sucesiva.

19. Procedimiento según la reivindicación 1, **caracterizado** porque en la electrodiálisis hay una solución a diluir que tiene una concentración de acetato de metal alcalino o de metal alcalino-térreo entre 0,01M y una concentración máxima que permite su solubilidad en el medio en el que está disuelto.

20. Procedimiento según la reivindicación 19, **caracterizado** porque el acetato es acetato de sodio.

21. Procedimiento según la reivindicación 1, **caracterizado** porque en la electrodiálisis, se utiliza N-acetil-cisteína como la solución a diluir, en una concentración de 0,01 a 4M.

22. Procedimiento según la reivindicación 21, **caracterizado** porque la solución en la electrodiálisis tiene un pH entre 2,5 Y 10.

23. Procedimiento según la reivindicación 1,

caracterizado porque en la electrodiálisis se utiliza una solución a concentrar que es una solución salina.

24. Procedimiento según la reivindicación 23, **caracterizado** porque la sal es un acetato de metal alcalino o de metal alcalinotérreo.

25. Procedimiento según la reivindicación 24, **caracterizado** porque el acetato es acetato de sodio.

26. Procedimiento según la reivindicación 23, **caracterizado** porque la solución a concentrar tiene una concentración entre 0,01M y una concentración máxima que permita la solubilidad de la sal en el medio en el cual está disuelta.

27. Procedimiento según la reivindicación 23, **caracterizado** porque en la electrorreducción interviene un catalito constituido por una solución que tiene una concentración de acetato de metal alcalino o de metal alcalinotérreo entre 0,1M y

una concentración máxima que permita la solubilidad de la sal en el medio en el cual está disuelto.

28. Procedimiento según la reivindicación 23, **caracterizado** porque el acetato es acetato de sodio.

29. Procedimiento según la reivindicación 1, **caracterizado** porque en la electrorreducción se utiliza un catalito que tiene una concentración de N-acetil-cisteína entre 0,01 y 4M.

30. Procedimiento según la reivindicación 1, **caracterizada** porque el catalito en la electrorreducción tiene un pH entre 2,5 y 10.

31. Procedimiento según la reivindicación 1, **caracterizado** porque en la electrorreducción se utiliza un electrolito salino como anolito.

32. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 20, 25 y 28, **caracterizado** porque el acetato de sodio está presente en una concentración entre 0,01 y 20M.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

NOTA INFORMATIVA: Conforme a la reserva del art. 167.2 del Convenio de Patentes Europeas (CPE) y a la Disposición Transitoria del RD 2424/1986, de 10 de octubre, relativo a la aplicación del Convenio de Patente Europea, las patentes europeas que designen a España y solicitadas antes del 7-10-1992, no producirán ningún efecto en España en la medida en que confieran protección a productos químicos y farmacéuticos como tales.

Esta información no prejuzga que la patente esté o no incluida en la mencionada reserva.

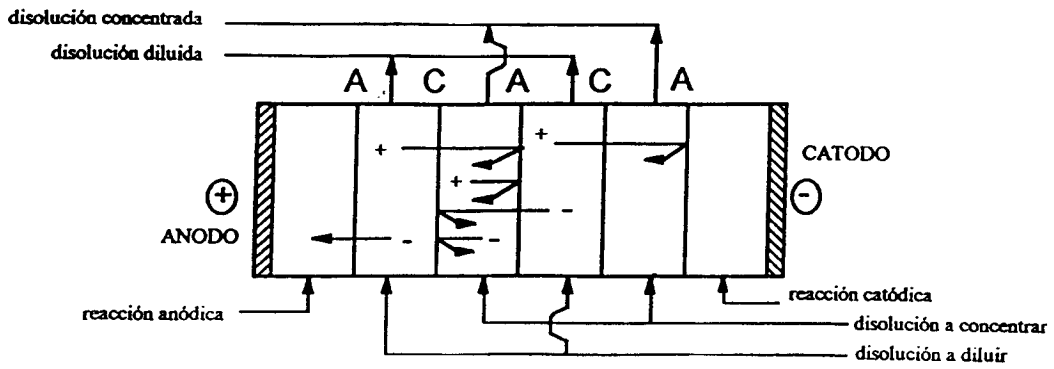


FIG. 1

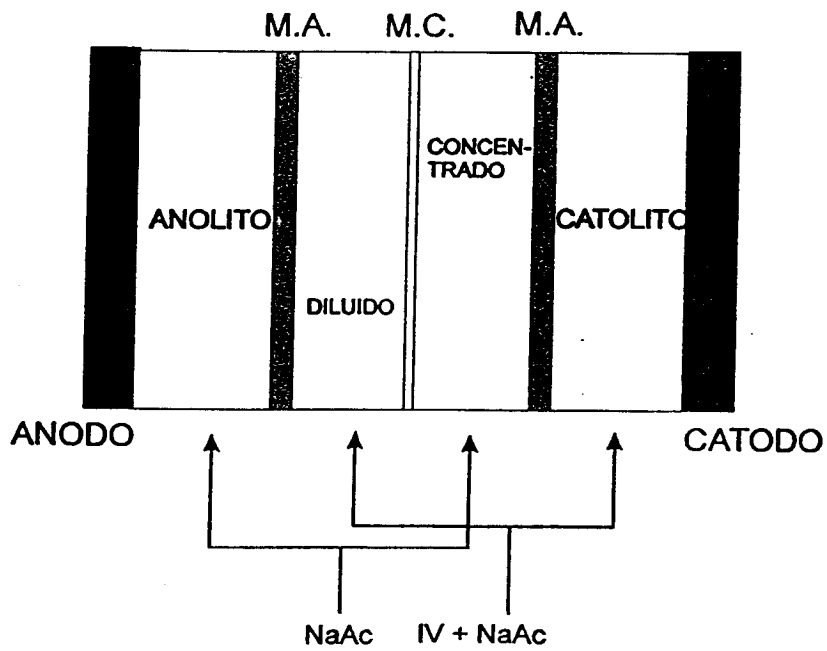


fig. 2