

(11) Número de Publicação: **PT 103661 B**

(51) Classificação Internacional:  
**C07C 237/26** (2006.01) **C07C 231/00** (2006.01)

**(12) FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO**

(22) Data de pedido: <b>2007.02.23</b>	(73) Titular(es): <b>HOVIONE FARMACIÊNCIA, S.A.</b>	
(30) Prioridade(s):	<b>SETE CASAS 2674-506 LOURES</b>	<b>PT</b>
(43) Data de publicação do pedido: <b>2008.08.25</b>	(72) Inventor(es):	
(45) Data e BPI da concessão: <b>2010.09.01</b> <b>173/2010</b>	<b>WILLIAM HEGGIE</b>	<b>PT</b>
	<b>SUSANA MARTO</b>	<b>PT</b>
	<b>ZITA MARIA DE MOURO VAZ MENDES</b>	<b>PT</b>
	<b>JOSÉ RAFAEL ANTUNES</b>	<b>PT</b>
	(74) Mandatário:	

(54) Epígrafe: **PROCESSO DE PREPARAÇÃO DE MINOCICLINA BASE CRISTALINA**

(57) Resumo:

O PRESENTE INVENTO DIZ RESPEITO A MINOCICLINA BASE CRISTALINA INCLUINDO TRÊS NOVAS FORMAS POLIMÓRFICAS, E REFERE-SE TAMBÉM A UM PROCESSO PARA OBTER MINOCICLINA BASE PURA SOB FORMA CRISTALINA EM QUE TODAS AS IMPUREZAS ESTÃO CONTROLADAS A VALORES BAIXOS, EM ESPECIAL A IMPUREZA 4-EPI MINOCICLINA.

RK

## RESUMO

O presente invento diz respeito a minociclina base cristalina incluindo três novas formas polimórficas, e refere-se também a um processo para obter minociclina base pura sob forma cristalina em que todas as impurezas estão controladas a valores baixos, em especial a impureza 4-epi minociclina.

RS

## DESCRIÇÃO

A minociclina pertence à família dos antibióticos das tetraciclina de largo espectro, apresentando um espectro mais alargado do que os outros compostos da mesma família.

A minociclina é largamente utilizada na terapia, principalmente no tratamento de acne e rosácea numa única dose diária de 100mg.

A preparação da minociclina está descrita nas seguintes patentes americanas US 3 148 212; US 3 226 436 e US 4 849 136.

A minociclina pode ser utilizada como base por si própria ou como um sal de adição não tóxico de ácidos orgânicos e inorgânicos, ex. ácido sulfónico, tricloroacético ou hidrocloreídrico.

A minociclina base, anteriormente conhecida apenas na sua forma amorfa antes desta invenção, não é tão estável como os correspondentes sais ácidos de adição, e por isso foram examinados métodos para obter uma forma estável de minociclina base, o que torna o seu uso promissor como princípio activo.

A presente invenção descreve a minociclina base cristalina incluindo novas formas polimórficas de minociclina base cristalina e processos inovadores para a sua preparação.

Os presentes inventores descobriram agora que, surpreendentemente, a minociclina base pode de facto ser obtida numa forma cristalina estável. Também descobriram três novas formas polimórficas de minociclina base cristalina.

Assim, no seu aspecto mais abrangente, a invenção apresenta minociclina base cristalina.

Por um lado, é apresentada minociclina base cristalina com Forma I polimórfica. Esta forma cristalina de minociclina base, que anteriormente era só conhecida na sua forma amorfa, apresenta propriedades físicas cuja aplicação nesta área é bem conhecida dos peritos.

A minociclina base cristalina Forma I, é caracterizada por um espectro de Raio-X de acordo com a Fig. 1 e um espectro de infra-vermelho conforme Fig. 2.

R

Por outro, a invenção apresenta um processo para a preparação de minociclina base cristalina com a Forma I polimórfica. Inclui a dissolução e/ou suspensão de minociclina base amorfa num solvente orgânico escolhido entre éteres, seguida de cristalização da mistura.

Preferencialmente, o processo inclui a suspensão de minociclina base amorfa num solvente orgânico escolhido entre éteres, arrefecendo a mistura heterogénea a uma temperatura entre os 0°C e os 30°C, sendo o intervalo preferido entre os 10°C e 15°C e isolando a Forma I da mistura reaccional.

Qualquer éter apropriado pode ser usado, em que o preferido é terc-butil metil éter.

Por outro, é apresentada minociclina base cristalina com a Forma II polimórfica. Esta forma cristalina de minociclina base, que anteriormente era só conhecida na sua forma amorfa, apresenta propriedades físicas cuja aplicação nesta área é bem conhecida dos peritos.

A minociclina base cristalina Forma II, é caracterizada por um espectro de Raio-X de acordo com a Fig. 3 e um espectro de infra-vermelho conforme Fig. 4.

Por outro, um processo para a preparação de minociclina base cristalina com a Forma II polimórfica inclui a dissolução e/ou suspensão de minociclina base amorfa num solvente orgânico escolhido entre esterres, seguida de cristalização da mistura.

Preferencialmente, o processo inclui a suspensão de minociclina base amorfa num solvente orgânico escolhido entre esterres, arrefecendo a mistura heterogénea a uma temperatura entre os 0°C e os 30°C, sendo o intervalo preferido entre os 10°C e 15°C em seguida sendo isolada a Forma II da mistura reaccional.

Qualquer ester apropriado pode ser utilizado como solvente, em que o preferido é o uso de acetato de etilo ou acetato de isopropilo.

Por outro, é apresentada minociclina base cristalina com a Forma III polimórfica. Esta forma cristalina de minociclina base, que anteriormente era só conhecida na sua forma amorfa, apresenta qualidades físicas cuja aplicação nesta área é bem conhecida dos peritos.

A minociclina base cristalina Forma III, é caracterizada por um espectro de Raio-X de acordo com a Fig. 5 e um espectro de infra-vermelho conforme Fig. 6.

Rv

Por outro, um processo para a preparação de minociclina base cristalina com a Forma III polifórmica inclui a dissolução e/ou suspensão de minociclina base amorfa num solvente orgânico escolhido entre álcoois, seguida de cristalização da mistura.

Preferencialmente, o processo inclui a suspensão de minociclina base amorfa num solvente orgânico escolhido entre álcoois, arrefecendo a mistura heterogénea a uma temperatura entre os 0°C e os 30°C, sendo o intervalo preferido entre os 10°C e 15°C e em seguida isolada a Forma III da mistura reaccional.

Qualquer álcool apropriado pode ser usado como solvente, em que o preferido é o uso de etanol.

As minociclina bases cristalinas nas Formas I, II e III obtidas através dos processos acima descritos têm pureza elevada com todas as impurezas controladas, especialmente a 4-epi minociclina, que é tipicamente abaixo de 1,2% p/p (i.e. por peso de base).

Por outro lado, a invenção apresenta minociclina base cristalina essencialmente livre de 4-epi minociclina. Por essencialmente livre, queremos dizer que está presente não mais de cerca de 1,2% de impureza em peso do polimorfo (p/p). Preferencialmente, o nível de impureza é menor que 1,2% (p/p).

Por outro, a invenção apresenta minociclina base cristalina que contém menos de 1,2%p/p (por peso de base) de 4-epi minociclina.

Outro aspecto da invenção apresenta processos para a preparação de minociclina base amorfa numa escala industrial, onde a minociclina base é obtida com pureza elevada, especialmente mantendo níveis baixos de conteúdo 4-epi minociclina.

Por um lado, é apresentado um processo de preparação de minociclina base amorfa, que inclui "spray drying" de uma solução ou suspensão de minociclina, num solvente orgânico preferencialmente escolhido entre terc-butil metil éter, diclorometano e acetato de isopropilo.

O processo preferencial na preparação de minociclina base amorfa inclui:

- 1) Dissolução de minociclina base num ou mais solventes orgânicos para formar uma solução ou uma suspensão

N

- 2) "Spray drying" da solução ou suspensão obtida no ponto 1
- 3) Opcionalmente, pode secar-se a minociclina base amorfa obtida, se necessário sob vácuo, com a temperatura entre 25°C e 45°C, de preferência entre 35° e 45°C.

Qualquer solvente apropriado pode ser usado e entre os solventes preferenciais encontram-se terc-butil metil éter, diclorometano e acetato de isopropilo.

Qualquer técnica apropriada de "spray drying" pode ser usada. Por exemplo, podem ser usadas técnicas convencionais de "spray drying" (como é do conhecimento dos peritos).

### Exemplos

Os seguintes exemplos servem para ilustrar a presente invenção e não limitam de forma alguma o seu âmbito.

#### **Exemplo 1**

##### Preparação da minociclina base cristalina Forma I

A minociclina base amorfa (0,5g) é suspensa em terc-butil metil éter (4ml) e a mistura heterogênea resultante agitada durante aproximadamente 2 horas a uma temperatura entre os 0°C e os 30°C, de preferência entre os 10°C e 15°C.

O produto é filtrado, lavado com terc-butil metil éter (1ml) e seco sob vácuo à temperatura aproximada de 45°C-50°C para produzir minociclina base cristalina.

Rendimento: 0,38g

Os espectros de XRPD e de infra-vermelho são apresentados nas Fig. 1 e Fig. 2.

#### **Exemplo 2**

##### Preparação da minociclina base cristalina Forma I

A minociclina base amorfa (0,5g) é dissolvida em terc-butil metil éter (6ml) e a solução resultante é agitada a uma temperatura entre os 0°C e os 30°C, de preferência entre os 10°C e 15°C. Cerca de 5 minutos depois, a minociclina base cristalina Forma I precipita da solução.

A suspensão resultante é filtrada, lavada com terc-butil metil éter (1ml) e seco sob vácuo à temperatura de cerca de 45°C-50°C para produzir Forma I de minociclina base cristalina.

h

Rendimento: 0,45g

### **Exemplo 3**

#### Preparação da minociclina base cristalina Forma II

A minociclina base amorfa (20g) é suspensa em acetato de etilo (160ml) e a mistura heterogênea resultante é agitada durante aproximadamente 3 horas a uma temperatura entre os 0°C e os 30°C, de preferência entre os 10°C e 15°C.

O produto é filtrado, lavado com acetato de etilo(10ml) e seco sob vácuo à temperatura de cerca de 45°C-50°C para produzir minociclina base cristalina.

Rendimento: 17,4g

Pureza por HPLC: 99,5% em área

4-epi minociclina: 0,11% em área

Ponto de fusão: 187°C

Os espectros de XRPD e de infra-vermelho são apresentados nas Fig. 3 e Fig. 4.

### **Exemplo 4**

#### Preparação da minociclina base cristalina Forma II

A minociclina base amorfa (5g) é dissolvida em acetato de etilo (40ml) e a mistura heterogênea resultante é agitada durante aproximadamente 3 horas a uma temperatura entre os 0°C e os 30°C, de preferência entre os 10°C e 15°C onde a Forma II de minociclina base cristalina precipita.

O produto é filtrado, lavado com acetato de etilo (5ml) e seco sob vácuo à temperatura de cerca de 45°C-50°C para produzir minociclina base cristalina Forma II.

Rendimento: 3,2g

Ponto de fusão: 187°C

### **Exemplo 5**

#### Preparação da minociclina base cristalina Forma III

A minociclina base amorfa (0,5g) é suspensa em etanol (2,5ml) e a mistura heterogénea resultante é agitada durante pelo menos 10 horas a uma temperatura entre os 0°C e os 30°C, de preferência entre os 10°C e 15°C.

O produto é filtrado, lavado com etanol (0,5ml) e seco sob vácuo à temperatura de cerca de 45°C-50°C para produzir minociclina base cristalina Forma III.

Rendimento: 0,44g

Os espectros de XRPD e de infra-vermelho são apresentados nas Fig. 5 e Fig. 6.

### **Exemplo 6**

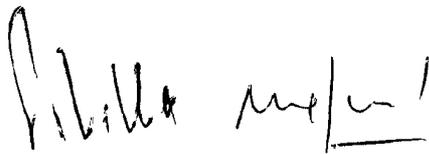
#### Preparação de minociclina base amorfa

Uma solução de minociclina base em diclorometano, acetato de isopropilo e terc-butil metil éter é isolada através de "spray drying" num equipamento convencional de "spray drying" usando uma temperatura interna entre os 45°C e 105°C, e a uma temperatura externa entre 30°C e 75°C.

O produto isolado pode ser usado directamente para obter qualquer uma das Formas da minociclina base cristalina ou pode ser sujeito a uma pós-secagem sob vácuo à temperatura de cerca de 45°C para produzir minociclina base amorfa.

Pureza de HLPC: 98,6% em área

Os espectros de XRPD e de infra-vermelho são apresentados nas Fig. 7 e Fig. 8.



Movione Farmacência SA

Sete Casas, 23 de Março de 2007

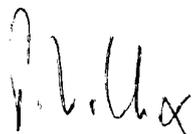
## REIVINDICAÇÕES

N

1. O antibiótico minociclina na forma de base, caracterizada por ser um sólido cristalino.
2. Minociclina base cristalina Forma I, caracterizada por um difractograma de Raios-X que apresenta os seguintes picos principais a 5.2, 7.6, 8.8, 12.8, 14.5, 15.0, 15.3, 15.9, 16.4, 17.8, 19.3, 19.5, 20.7, 21.3, 21.8, 22.3, 23.1, 24.0, 25.3, 25.7 e  $26.5 \pm 0.2^\circ 2\theta$ .
3. Minociclina base cristalina Forma I, de acordo com a reivindicação 2 também caracterizada por um espectro de infravermelho que apresenta os seguintes picos de absorção principais a 1646, 1602, 1581, 1470, 1397, 1364, 1286, 1218, 1182, 1134, 1072, 1061, 1023, 1001, 969, 950, 874, 850, 716, 636, 620 e  $545 \pm 4 \text{ cm}^{-1}$ .
4. Processo de preparação de minociclina base cristalina Forma I, caracterizado por compreender a dissolução e/ou suspensão de minociclina base amorfa num solvente orgânico, escolhido entre os éteres, seguida por cristalização da mistura.
5. Processo de acordo com a reivindicação 4, caracterizado por o solvente orgânico ser o metil tert-butil éter.
6. Minociclina base cristalina Forma II, caracterizada por um difractograma de Raios-X que apresenta os seguintes picos principais a 3.4, 6.8, 8.0, 10.0, 13.0, 13.8, 14.6, 14.9, 15.5, 16.1, 17.6, 17.8, 18.6, 19.5, 20.2, 20.6, 21.9, 21.9, 22.6, 23.9, 24.2, 25.4, 26.3, 27.1, 27.5, 28.0 e  $29.1 \pm \text{ }^\circ 2\theta$ .
7. Minociclina base cristalina Forma II, de acordo com a reivindicação 6, também caracterizada por um espectro de infravermelho que apresenta os seguintes picos principais de absorção a 1644, 1607, 1582, 1469, 1453, 1413, 1396, 1358, 1287, 1251, 1217, 1186, 1166, 1136, 1061, 999, 970, 874, 716, 621 e  $585 \pm 4 \text{ cm}^{-1}$ .
8. Processo de preparação de minociclina base cristalina Forma II, caracterizada por compreender a dissolução e/ou suspensão de minociclina base amorfa num solvente orgânico, escolhido entre os ésteres, seguida por cristalização da mistura.
9. Processo de acordo com a reivindicação 8, caracterizado por o solvente orgânico ser acetato de etilo ou acetato de isopropilo.
10. Minociclina base cristalina Forma III, caracterizada por um difractograma de Raios-X que apresenta os seguintes picos principais a 6.5, 10.0, 13.2, 15.1, 16.5, 17.9, 19.6, 20.2, 21.1, 22.3, 23.7, 24.8, 26.4, 28.1 e  $30,5 \pm \text{ }^\circ 2\theta$ .
11. Minociclina base cristalina Forma III, de acordo com a reivindicação 10 também caracterizada por um espectro de infravermelho que apresenta os seguintes picos principais de absorção a 1647, 1605, 1581, 1470, 1399, 1307,

1286, 1251, 1216, 1195, 1179, 1136, 1094, 1058, 1024, 1000, 973, 950, 870, 825, 806, 716, 680, 634, 615, 584, 565, 515, 545, 496 e 413  $\pm$  4  $\text{cm}^{-1}$ .

12. Processo de preparação de minociclina base cristalina Forma III, caracterizado por compreender a dissolução e/ou suspensão de minociclina amorfa num solvente orgânico, escolhido entre os álcoois, seguida por cristalização da mistura.
13. Processo de acordo com a reivindicação 12 caracterizado por o solvente orgânico ser etanol.
14. Processo de preparação de minociclina amorfa, caracterizado por compreender a operação de "spray drying" de uma solução ou suspensão de minociclina.
15. Processo de acordo com a reivindicação 14, caracterizado por o solvente ser metil terc-butil éter, diclorometano ou acetato de isopropilo.
16. Processo de acordo com as reivindicações 4-5, 8-9 ou 12-13, caracterizado por o conteúdo de 4-epi minociclina ser inferior a 1.2% p/p.
17. Minociclina base cristalina caracterizada por ser substancialmente livre de 4-epi minociclina.
18. Minociclina base cristalina de acordo com a reivindicação 17, caracterizado por conter menos que 1.2% p/p de 4-epi minociclina.

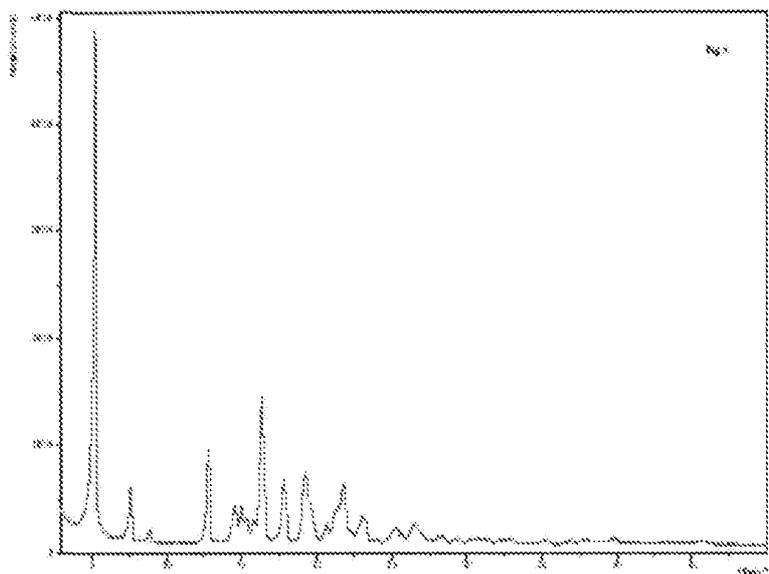


Hovione FarmaCiência SA

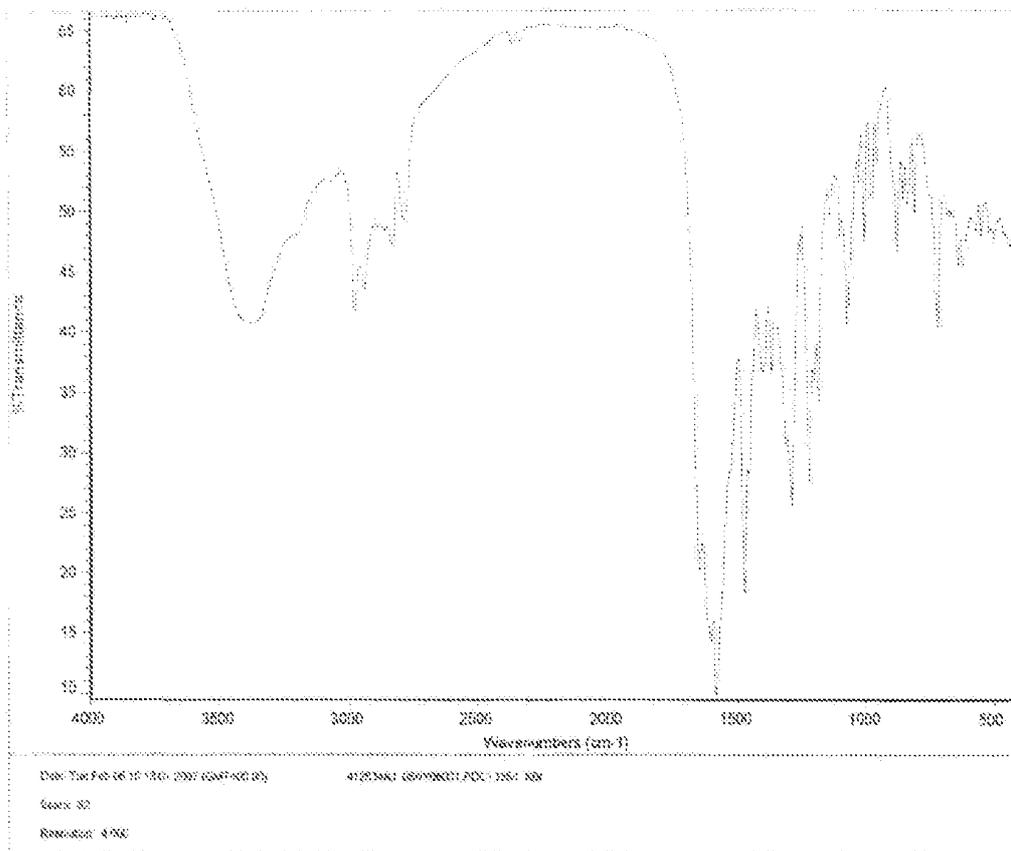
Sete Casas, 15 de Junho de 2007

**FIGURAS**

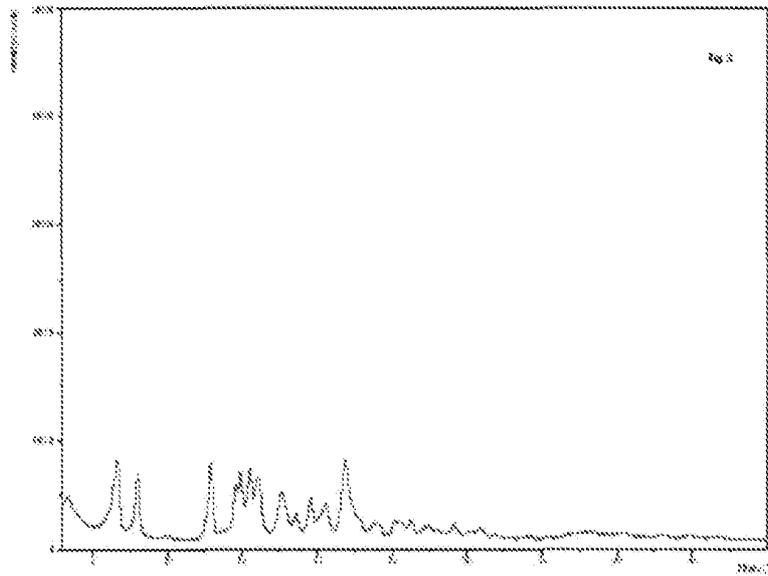
**Forma I – Raios-X (Fig. 1)**



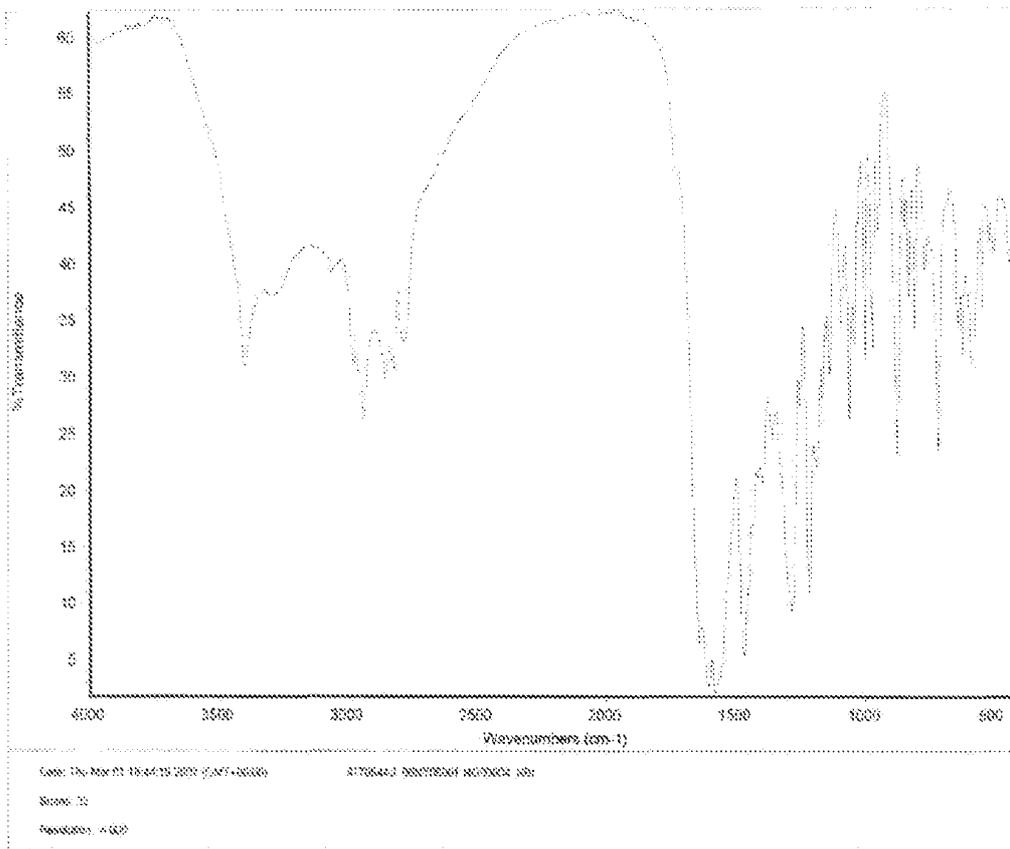
**Forma I – Infravermelho (Fig. 2)**



Forma II - Raios-X (Fig. 3)

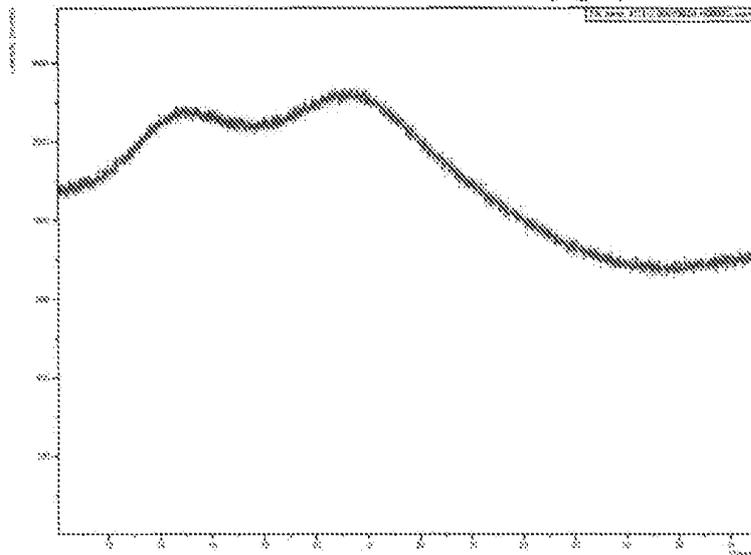


Forma II - Infravermelho (Fig. 4)

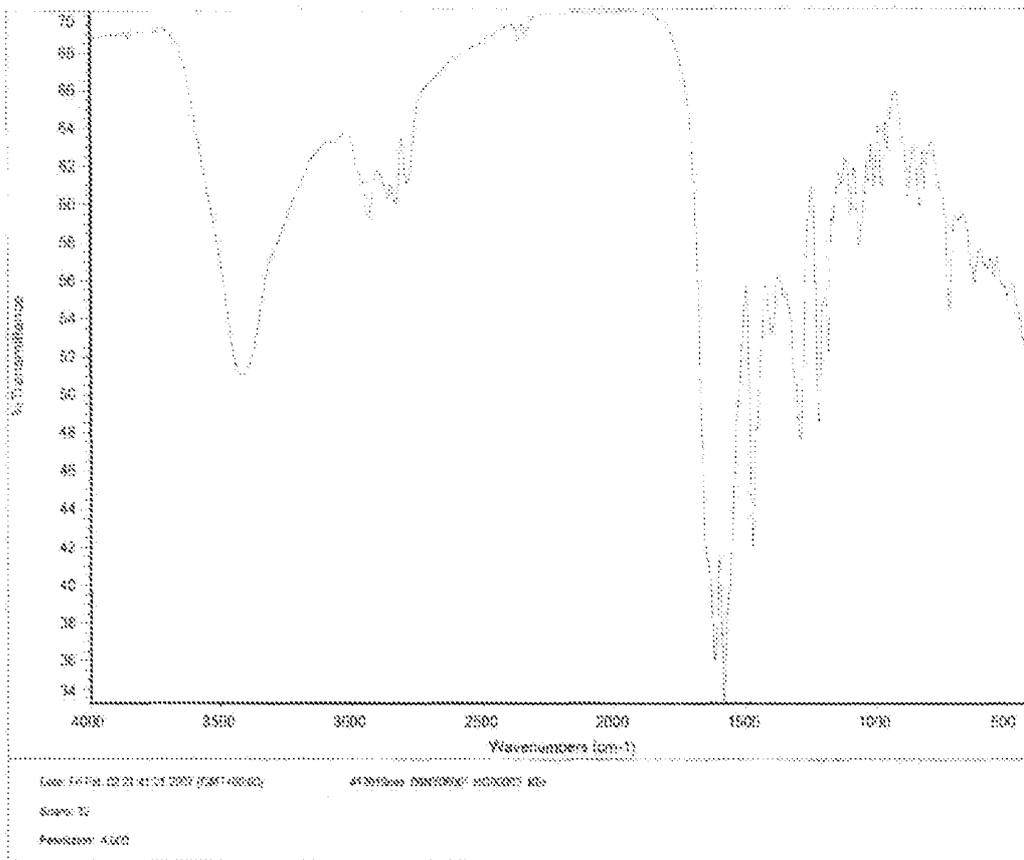




Minociclina base amorfa - Raios-X (Fig. 7)



Minociclina base amorfa - Infravermelho (Fig. 8)



*[Handwritten Signature]*  
Instituto Farmacológico S/C  
Sete Casas, 15 de Junho de 2007