

288841

288841

DON ANGEL ALVAREZ FERNANDEZ, de nacionalidad española y -  
domiciliado en Madrid, solicita autorización para el registro  
de una Patente de Invención, consistente en: "PROCEDIMIENTO -  
PARA LA PRODUCCION DE UN ANTIBIOTICO DOBLE, FACILMENTE SOLUBLES  
INYECTABLE".

-----  
M E M O R I A  
=====

La Patente de Invención a que se refiere la presente memo-  
ria, está destinada a garantizar la propiedad y explotación ex-  
clusiva de la misma en todo el territorio español y sus pose-  
siones, consistente en: "PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE -  
5 UN ANTIBIOTICO DOBLE, FACILMENTE SOLUBLE, INYECTABLE".

El presente invento se refiere a la producción de un anti-  
biótico, fácilmente soluble, para inyección, que contiene una-  
combinación química del cloranfenicol y la tetraciclina o un -  
derivado de esta, como la oxitetraciclina o clortetraciclina.

10 Los preparados tetraciclínicos inyectable tienen gran in-  
terés por su actividad segura e intensa en el tratamiento de -  
enfermedades infecciosas. El derivado tetraciclínico inyecta-  
ble, hasta ahora usado en mayor escala es la Pirrolidín-metil-  
tetraciclina.

15 Ha podido verse en la actualidad que es posible obtener-  
una actividad superior a la de este preparado usando un produc-  
to similar que además, esté ligado químicamente a un éster de-  
cloranfenicol. Este éster puede ser logrado como combinación -  
del cloranfenicol con un ácido orgánico monovalente o poliva-  
20 lente, como el palmítico, el esteárico, ó el ácido butanodíoi-  
co de Bernstein.

Pueden conseguirse así; preparados cuya actividad compren

da las actividades antibacterianas del cloranfenicol y de la tetraciclina. Se obtiene además una actividad sinérgica importante, ya que la eficacia de la molécula final es superior a la de los respectivos componentes. Por otra parte, estas sustancias finales son fácilmente solubles en agua y su toxicidad es más reducida. Son idóneas para la inyección en estado estéril, no produciendo irritación local en razón de su solubilidad al pH orgánico y siendo fácilmente absorbibles. En algunos casos puede resultar conveniente adicionar a las soluciones inyectables sustancias puffer apropiadas. En lugar de usar los preparados en forma de soluciones acuosas estériles, pueden usarse en disoluciones o suspensiones en líquidos orgánicos.

Estas combinaciones pueden producirse, por ejemplo por reacción del preparado logrado mediante una combinación de un éster de cloranfenicol con una sal tetraciclínica, de acuerdo con el procedimiento mencionado en la Patente de Invención Nº 288.635, usando pirrolidina en alcohol en presencia de un aldehído. La reacción se desarrolla preferentemente en una atmósfera total o parcialmente inerte, así como bajo nitrógeno calentado ligeramente.

EJEMPLO.-

Se colocan en un matraz de fondo redondo de 250 c.c., con agitador y dispositivo para enfriamiento y embudo gotero, 4,85 gr. del éster butanodiólico del cloranfenicol-tetraciclina, 0,150 gr. de paraformaldehído, 80 c.c. de butil-alcohol. De este modo, se logra una suspensión. A la temperatura ambiente se adiciona lentamente gota a gota una solución de 0,5 c.c. de pirrolidina disuelta de 20 c.c. de butanol. Debe agitarse durante dos horas. Después se adiciona nitrógeno, se calienta el contenido del matraz a una temperatura de 50-60º C.

Cuando la suspensión esté límpida, añádase a continuación manteniéndose a 50-60º C., un carbón activo en una cantidad del 1-2%. Después de breve agitación se filtra, todavía en caliente

el líquido con un embudo asimismo calentado, traspasándose a otro matraz. Se conserva el recipiente cerrado y en ambiente frío. Del líquido amarillo se separa cristalizado el cloranfenicol succinato pirrolidin-metil-tetraciclina, una sustancia fina, amarilla y muy fácilmente soluble en agua.

REIVINDICACIONES

Los puntos nuevos que se presentan para que sean objeto de reivindicaciones en la presente memoria de Patente de Invención, que por veinte años se solicita en España son:

65 1º.- PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE UN ANTIBIOTICO-  
DOBLE, FACILMENTE SOLUBLE, INYECTABLE, conteniendo cloranfenicol y una combinacion del grupo tetraciclínico, que se caracteriza por el hecho de que se hace reaccionar una combinación conteniendo un éster de cloranfenicol y una sustancia  $\phi$   
70 del grupo tetraciclínico en alcohol con pirrolidina en presencia de un aldehido.

2º.-PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE UN ANTIBIOTICO-  
DOBLE, FACILMENTE SOLUBLE, INYECTABLE, que además de la anterior reivindicación se caracteriza porque el cloranfenicol se  
75 ha transformado en un éster con un ácido orgánico monovalente o polivalente, tal como el palmítico, el esteárico, el ácido-butanodioico de Bernstein.

3º.- PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE UN ANTIBIOTICO  
DOBLE, FACILMENTE SOLUBLE, INYECTABLE, que además de las anteriores reivindicaciones, se caracteriza porque el procedimiento se ejecuta total o parcialmente bajo una determinada  
80 clase de gas inerte y bajo calentamiento.

4º.- PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE UN ANTIBIOTICO  
DOBLE, FACILMENTE SOLUBLE, INYECTABLE, que además de las anteriores reivindicaciones, se caracteriza porque cuando la -  
85

288841

reaccion ha sido llevada a término, se adiciona carbón activo a la mezcla caliente.

5.- PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE UN ANTIBIOTICO DOBLE, FACILMENTE SOLUBLE, INYECTABLE.

La presente memoria consta de cuatro hojas mecanografiadas por una sola cara y a dos espacios, con un total de ochenta y nueve líneas.

Madrid, 8 de Junio de 1.963  
EL AGENTE OFICIAL.

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'M. J. J.', written in a cursive style.