

302954

302954



PATENTE DE INVENCION

por VEINTE años

cuyo privilegio se solicita para todo el territorio nacional a favor de:

LABORATORIOS FERRER, S.L.

entidad de nacionalidad española y con residencia en Avenida Icaria 106, Barcelona, por;

" PROCEDIMIENTO DE FABRICACION DE

NUEVOS COMPUESTOS DE TETRACICLINA"

=====

302954



MEMORIA DESCRIPTIVA

Este invento hace referencia, conforme indica su enunciado a un procedimiento para fabricar nuevos derivados de la Tetraciclina de importante utilidad terapéutica.

Las tetraciclinas, que tienen un amplio espectro antibiótico actúan sobre los cocos, bacilos gram-positivos, sobre numerosas bacterias gram-negativas, Rickettsia y virus emparentados, la insolubilidad de la Tetraciclina base hizo que clínicamente se utilizara en forma de Clorhidrato por ser más soluble y estable, pero este compuesto produce un pH muy bajo, de tal manera que al entrar en contacto con los líquidos fisiológicos de pH neutro, provocan la insolubilización de la base produciendo irritación o necrosis de los tejidos musculares en el sitio en el que se inyecta el preparado. Al ser pues hitolisisiva, no es apropiada su administración por vía parenteral.

Al ser administrada por vía oral, la precipitación de la Tetraciclina en el duodeno, provoca un efecto irritante local, actúa inhibiendo ciertos enzimas pancreáticos-lipasa y amilasa, y altera la flora intestinal, hechos que provocan las manifestaciones secundarias del aparato digestivo, tales como vómitos, náuseas, gastritis, diarreas, etc. Otras veces puede dar

302954



30 lugar a complicaciones graves de tubo digestivo por infecciones por cocos tetraciclín-resistentes o por hongos, etc. que incluso dan lugar a un síndrome coleriforme.

35 Es pues de gran interés el evitar que se produzcan estos efectos secundarios y a tal efecto se han realizado gran número de experiencias administrando la Tetraciclina con diversas sustancias, para favorecer su absorción en los tramos superiores del aparato digestivo y aumentar así el poder de difusión.

40 Entre las experiencias realizadas con la administración conjunta de sustancias acrecentadoras de la absorción de las tetraciclinas podemos citar a Kaplan y Col(1957) que la asocian con los fosfatos y la glucosamina y Eimer y Col
45 (1953) que la asocian con los ácidos, cítrico málico, malónico, tartárico, etc.

Más recientemente se han preparado nuevas sales o derivados substituídos en el grupo carboxiamido para obtener una mejor absorción y
50 unos niveles sanguíneos más altos con disminución de los efectos secundarios, tales como Tetraciclina-pirrolidina, Tetraciclina-lisina, etc.

55 Todas estas experiencias intentan solamente modificar las características fisico-químicas sin alteración del efecto terapéutico.

En las bronquitis crónicas existe un es-

3-2954



60 tado inflamatorio en la mucosa bronquial con
aumento de los fenómenos de exudación y secre-
ción mucosa por hiperactividad de las glándulas
mucíparas que son responsables de las manifes-
taciones clínicas de la tos, expectoración, etc.,
y favorecen la subreinfeción bacteriana y la ree-
gudización de la enfermedad. Estos brotes dañan
la integridad del tejido pulmonar provocando le-
65 siones anatómicas irreversibles y de forma pro-
gresiva conducen a un empeoramiento del cuadro
cardiorespiratorio y a la insuficiencia de co-
razón derecho.

70 En estas formas crónicas de bronquitis
la administración durante un tiempo prolongado
de 3 a 6 meses, de Tetraciclina por ser el anti-
biótico de amplio espectro mejor tolerado, y por
su superior eficacia frente a grán número de gér-
menes, ha conseguido mejorar la sintomatología
75 clínica y reducir de forma importante las exacer-
baciones e infecciones sobreañadidas responsables
del progresivo empeoramiento del estado cardio-
respiratorio.

80 Otros antibióticos de amplio espec-
tro no son recomendables en estos tratamientos
prolongados, por su menor tolerancia y la impor-
tancia de sus efectos secundarios muchas veces
de caracter grave.

85 Sin embargo en tales afecciones bron-
copulmonares la tetraciclina actúa sobre los agen

332954



90 tes microbianos causantes de las recaídas y de las exacerbaciones, pero carece de efecto sobre el estado inflamatorio de la mucosa que es responsable de los síntomas, tos, expectoración, disnea, etc.

95 Ante todo ello orientamos nuestras investigaciones, a buscar un derivado de la tetraciclina con el que se consiguiera disponer de un fármaco específico para el tratamiento de estas enfermedades del aparato respiratorio, agudas y crónicas, y que a la vez mejora la solubilidad, absorción y tolerancia de la tetraciclina, y por ello se iniciaron los estudios de los derivados balsámicos, centrandó nuestra atención en el guayacol y el tímól.

100 La introducción de un grupo sulfónico en el guayacol permitió disponer de un grupo que reaccionara con la tetraciclina a la vez que se conseguía conservar las propiedades balsámicas y la acción bactericida, y asimismo aumentar la tolerancia del guayacol.

110 Se dispuso así de un producto que, por reunir en sí una acción balsámica y antibiótica, que actúan sinérgicamente, es extraordinariamente eficaz en las afecciones de aparato respiratorio.

Por ello estos compuestos están especialmente indicados en las afecciones del aparato respiratorio, sean pulmonares o bronquiales o de tracto respiratorio superior, otitis, farin-



302954

115 gitis, etc., y en infecciones de riñón y tracto
urinario.

El procedimiento de obtención se basa
fundamentalmente en hacer reaccionar el grupo-
- SO₃H del ácido guayacolsulfónico con el grupo-
120 (CH₃)₂N- de la tetraciclina y formación de un -
compuesto de amonio. Con éste mismo procedimiento
se obtiene también el timolsulfonato de tetra-
ciclina.

El compuesto puede obtenerse bien por
125 reacción directa del ácido guayacolsulfónico y
ya tetraciclina en un disolvente adecuado y eli-
minación de éste por evaporación, o bien, ya que
en el mercado no se encuentran estos productos li-
bres sino en forma de sales, a partir de estas
130 sales.

Por ello la reacción está basada funda-
mentalmente en la insolubilización de la sal
inorgánica formada que puede conseguirse escogien-
do un disolvente adecuado, tales como el agua,
135 el alcohol metílico, el alcohol etílico, etc.

En la presente descripción cuando se
menciona el ácido guayacolsulfónico se debe enten-
der que hacemos referencias a todos los isómeros
posibles del ácido guayacolsulfónico y también
140 a la mezcla de los mismos.

A título ilustrativo no limitativo,
se describen unos ejemplos referidos a posibles
caminos para su obtención.



302954

EJEMPLO A.-

145 Un mol de tetraciclina base se trata con la cantidad equivalente de ácido sulfúrico (49gr) en solución acuosa al 2%. A la solución obtenida se le añade la cantidad equivalente de guayacolsulfonato de calcio en solución acuosa al 5%,
150 esta adición se efectúa lentamente y agitando para evitar que los cristales de $SO_4 Ca$ formados pueden ocluir las partículas de los otros componentes.

Se continua la agitación durante media
155 hora y seguidamente se concentra al vacío a una temperatura no superior a los $40^{\circ}C$. hasta el volumen de un litro

Se agregan entonces dos litros de alcohol etílico puro y se enfría a $15^{\circ}C$. para precipitar completamente el SO_4Ca . Se filtra dicho precipitado y el filtrado se evapora al vacío a una temperatura no superior a los $40^{\circ}C$. obteniéndose como resultado final 630gr. de guayacolsulfonato de tetraciclina.

165 EJEMPLO B.-

0,5 mols de guayacolsulfonato cálcico (224 gr.) se disuelven en $\frac{1}{2}$ litro de alcohol etílico puro y se tratan con 0,5 mols de ácido sulfúrico puro, después se concentran al vacío a $40^{\circ}C$.
170 se filtra el sulfato de calcio formado y se valora una parte alícuota del ácido guayacolsulfónico formado.

302954



175 A un mol de tetraciclina base (o bien oxi-
tetra-ciclina o clortetraciclina) suspendida en
1'5 litros de alcohol, se le añade la cantidad e-
quivalente de la solución anterior y se calienta
moderadamente hasta disolución completa.

180 Se evapora hasta mitad del volumen al va-
cío y se tratan con dos litros de éter anhidro que
precipitan el producto. Se enfrían a 0° y se fil-
tra lavando tres o cuatro veces con éter hasta
un volumen de 500 cc.

185 Se seca a baja temperatura al vacío ob-
teniéndose 632 gr. de gayacolsulfonato de tetra-
ciclina, de oxitetra-ciclina o de clortetraciclina,
según el producto inicial de que se parte.

EJEMPLO C

190 Disolver 5 gr. de timolsulfonato potásico
en 15 cc. de alcohol metílico y añadir la can-
tidad estequiométrica de ácido sulfúrico concen-
trado.

195 Se calienta a 55° C. durante cinco minu-
tos; se deja enfriar, se filtra el precipitado de
sulfato potásico formado y se lava con alcohol me-
tilico. Se valora el filtrado con NaOH IN utili-
zando anaranjado de metilo como indicador y se a-
ñaden 0,444 gr. de tetraciclina base por cada cc.
de NaOH que correspondería la resto de la solución.

200 Se calienta ligeramente sin pasar de
los 50°C. durante 15 minutos y se elimina seguida-
mente el alcohol por evaporación al vacío.

El producto resultante se lava con é-
ter y se deseca al vacío.

205 Los compuestos obtenidos tienen las
siguientes características.

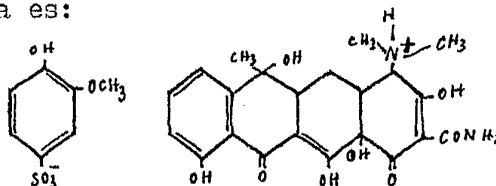
302954



GUAYACOLSULFONATO DE TETRACICLINA

Es un polvo amarillo cristalino soluble en agua y etanol e insoluble en éter, cuya fórmula empírica es $C_{29}H_{32}O_{13}S N_2$ y la fórmula desarrollada es:

210



de peso molecular 648,62 y punto de fusión 190°C.

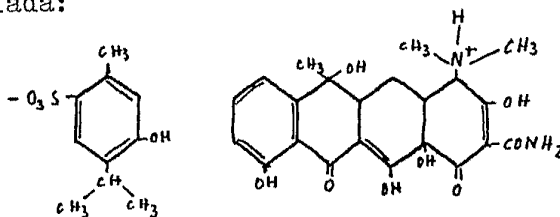
El espectro de absorción en el ultravioleta en solución acuosa presenta dos máximos bien definidos a 276m μ y 360 m μ y dos mínimos a 255 m μ y 323 m μ .

215

TIMOLSULFONATO DE TETRACICLINA

Sólido cristalino soluble en etanol, poco soluble en benceno e insoluble en éter, de fórmula empírica $C_{32}H_{38}O_{12}S N_2$ y de fórmula desarrollada:

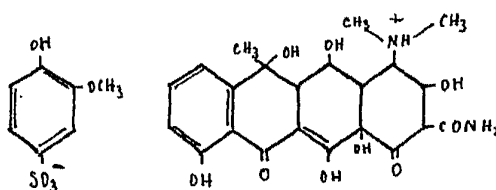
220



de punto de fusión 195°C.

GUAYACOLSULFONATO DE OXITETRACICLINA

De fórmula empírica $C_{29}H_{32}O_{14}S N_2$ y de fórmula desarrollada:

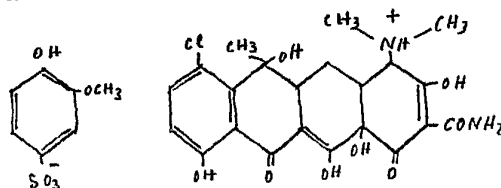




392954

225 GUAYACOLSULFONATO DE CLORTETRACICLINA

De fórmula empirica $C_{29}H_{31}O_{13}S N_2 Cl$ y de fórmula desarrollada



230 El producto así obtenido es un compuesto completamente original no solo por su composición sino también por su efecto terapéutico.

235 El guayacolsulfonato de tetraciclina consigue un sinergismo entre una acción antibiótica y una acción antiflogística de mucosa del aparato respiratorio, modificandó o disminuyendo las secreciones bronquiales. Con ello se consigue que sea el antibiotico dirigido en las enfermedades agudas del aparato respiratorio y en las afecciones crónicas, dado que muestra un efecto superior a cualquier otro farmaco según indican los resultados clínicos conseguidos.

240 A fin de determinar el valor terapéutico de la droga, se han realizado una serie de ensayos farmacológicos preliminares con animales pequeños, gatos, ratas, etc. así como también una serie de ensayos microbiológicos.

245 La DL50 en rata, por vía oral, del guayacolsulfonato de tetraciclina administrado mediante sonda, es $4,4=0,3552$ gr/Kg., frente al valor 3 gr/Kg. de la tetraciclina según Cunningham y Col. (Antibiotic^s Annual 1953-54, 63). Se ha determinado asimismo la toxicidad crónica en rata. A un grupo de ratas de 103 gr. de peso medio se les administro 400/mg/Kg. de guayacolsulfona-



30290

255 to de tetraciclina diariamente durante dos meses, comparándose con un lote control y sometiendo a todos los animales al mismo régimen alimenticio.

260 Se efectuó el examen hematológico al principio y al final de la experiencia, el examen anatomopatológico al final y el examen histológico del hígado, riñones, suprarrenales, corazón, pulmones e intestinos. Todos los exámenes indican que no hay diferencias apreciables entre el grupo de animales tratados y el de control.

265 Asimismo se ha determinado la curva ponderal y si bien se apreció cierta diferencia entre el grupo de animales tratados y el de control, ésta es muy poco significativa, pudiéndose considerar debido al azar.

270 Se determinó la distribución en el organismo del guayacolsulfonato de tetraciclina administrado en ratas a la dosis de 200 mg. de tetraciclina base por vía oral utilizando la técnica de fluorescencia por luz de Wood. La experiencia indicó la rápida distribución del producto por todo el organismo así como una larga permanencia en el mismo.

275 Administrando a un gato por vía endovenosa a la dosis de 30 mg/ Kg., se comprobó que no ejerce ninguna alteración digna de mención.

280 La respiración y la presión arterial resultan inalteradas. El ritmo cardiaco y el cardiograma se mantienen normales. No tienen acción sobre la actividad y tono de la musculatura lisa.

285 Al efecto de determinar la posible pérdida de actividad de la tetraciclina, al combinarse con el guayacolsulfónico, se ha comparado la ac

302954



290 tividad del producto con hidrocioruro de tetraci-
clina como standar y los ensayos microbiológicos
efectuados con Bacillus cereus var mycoides (A-T.
C.C. 9634) por el método de difusión cilindro-pla-
ca, muestran una actividad de 690 microgramos por
miligramo. Como el guayacolsulfonato de tetraci-
clina contiene el 68,4% de tetraciclina no hay
pues pérdida de actividad.

295 A la vista de los resultados farmacoló-
gicos obtenidos y posteriormente comprobados en
clinica humana, es evidente que el guayacolsulfo-
nato de tetraciclina es un producto de extraordina-
rio valor terapéutico caracterizado por su gran
300 poder de difusión, larga permanencia en el orga-
nismo, elevada tolerancia y por no tener efectos
secundarios apreciables.

305 El fármaco se puede administrar en las
formas farmacéuticas usuales, tales como grageas,
jarabes, supositorios, etc. Solo y asociado a o-
tros fármacos, puesto que los ensayos efectuados
con éste nuevo fármaco, preparado en las citadas
formas farmacéuticas, no muestran una pérdida a-
preciable de actividad.

310 Habiendo descrito convenientemente los
detalles fundamentales del proceso y de los com-
puestos obtenidos a que se refiere la presente in-
vención, debe hacerse constar que en el mismo se
podrán efectuar cuantas variantes de detalle pue-
315 da aconsejar la práctica, la experiencia y la téc-
nica, siempre que con ellas no se modifique su i-
dea fundamental que se concreta y resume en la si-
guiente:



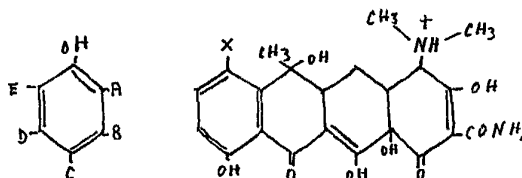
302954

NOTA

320 Se declaran de novedad y propiedad para todo el territorio nacional las siguientes:

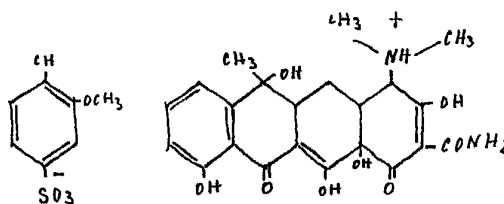
REIVINDICACIONES

325 1) Procedimiento de fabricación de nuevos compuestos de tetraciclina con balsámicos, preferentemente derivados del ácido fenolsulfónico de fórmula general



330 en la que Y=H cuando X=H ó Cl y Y=OH cuando X=H por una parte y A=OCH₃ cuando B,E=H y C ó D son SO₃ ó H respectivamente o también B=CH₃ cuando C=SO₃, D=H y E=C(CH₃)₂, caracterizados por la reacción del grupo sulfónico del derivado balsámico con el grupo dimetilamino de la tetraciclina con formación de un compuesto de amonio.

335 2) Procedimiento de fabricación del compuesto 2-metoxi fenolsulfonato de 4 dimetilamino-1-4-4a-5-5a-6-11-12a-octahidro-3-6-10-12a-pentohidroxi-6-metil-L-11-dioxo-2-naftacene-carboxamido, cuya fórmula desrollada es:



en la que sus componentes reaccionan en la propor



302954

ción molar 1:1

340 3)) Procedimiento de Fabricación del compuesto anterior caracterizado por la reacción del ácido guayacol-sulfónico y la tetraciclina, en un medio adecuado, preferentemente alcohol, en el que sean solubles ambos compuestos así como también el producto formado, produciéndose la evaporación del disolvente al vacío con suave calentamiento y recristalización del producto.

345 4) Procedimiento según la reivindicación anterior en el que se añade a la solución de guayacolsulfonato y tetraciclina, un disolvente en el cual no sea soluble, preferentemente éter ordinario produciéndose la precipitación del producto seguida de, filtración y recristalización del mismo.

350 5) Procedimiento de obtención del guayacolsulfonato de tetraciclina por reacción de una sal del ácido guayacolsulfónico, preferentemente la bárica, con una sal de tetraciclina, tal como el sulfato, en un medio, como el agua, en el que sea insoluble la sal inorgánica formada, produciéndose después la filtración de dicha sal, la evaporación al vacío del disolvente, y la recristalización del producto.

355 6) Procedimiento de obtención del guayacolsulfonato de tetraciclina por reacción de una sal del ácido guayacolsulfónico, tal como la sódica, potásica, etc. preferentemente la cálcica, con una sal de tetraciclina, tal como el sulfato, en un disolvente común a ambas en el que también sea parcialmente soluble la sal inorgánica formada, procediéndose después a la adición del alco

370

302954



hol para precipitar completamente dicha sal, seguida de filtración de la misma y de evaporación al vacío del disolvente o bien siguiendo el procedimiento de la reivindicación cuarta.

375 7) Procedimientos de obtención del guayacolsulfonato de tetraciclina según las reivindicaciones de segunda a sexta ambas inclusive en el que el ácido es uno de los isómeros del guayacol 4-sulfónico o una mezcla de los mismos.

380 8) Procedimiento en el que se obtiene como nuevo producto el guayacolsulfonato de oxitetraciclina según las reivindicaciones segunda a sexta ambas inclusivas.

385 9) Procedimiento en el que se obtiene como nuevo producto el guayacolsulfonato de clortetraciclina según las reivindicaciones segunda a sexta ambas inclusive.

390 10) Procedimiento según las reivindicaciones anteriores para obtener timolsulfonato de tetraciclina y su procedimiento de obtención caracterizado por la reacción del ácido timolsulfónico con la tetraciclina en un disolvente adecuado, preferentemente alcohol metílico, y evaporación al vacío del disolvente con calor moderado.

395 11) Procedimiento en el que se obtiene como nuevo producto el timolsulfonato de oxitetraciclina según la reivindicación décima.

400 12) Procedimiento en el que se obtiene como nuevo producto el timolsulfonato de clortetraciclina según la reivindicación décima.

13) Procedimientos de obtención de los compuestos indicados y dichos productos, los cuales son mezclados después con excipientes idóneos según la

302954



405 forma farmacéutica adoptada, que son específicamente apropiados para el tratamiento de bronquitis crónicas y agudas en particular y en afecciones de las vías respiratorias y del tracto urinario.

410 14) PROCEDIMIENTO DE FABRICACION DE NUEVOS COMUESTOS DE TETRACICLINA

415 Todo ello tal y como ha quedado descrito y reivindicado en la presente memoria que consta de dieciseis hojas foliadas y mecanografiadas por una sola de sus caras.

Madrid, 8 de Agosto de 1.964,

ENCUENADO
R.E.