



307215

P A T E N T E D E I N V E N C I O N

por VEINTE años

cuyo privilegio se solicita para España,
sus territorios y plazas de soberanía,
a favor de:

D. FELIX GALLARDO CARRERA

de nacionalidad española, domiciliado en
Barcelona, Avda. Gral. Goded, núm. 18, re-
lativa a:

"PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE UNA
SOLUCION DE CLORHIDRATO DE TETRACICLINA Y
SUCCINATO DE CLORAMFENICOL"

=====



307215

MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente Patente de Invención se contrae, conforme se indica en su enunciado a un procedimiento para la obtención de una solución de clorhidrato de tetraciclina y succinato de cloramfenicol, a un pH comprendido preferentemente entre 6 y 7 y a temperatura ambiente. - - - - -

5.

Es bien conocido que las soluciones acuosas de clorhidrato de tetraciclina y de succinato de cloramfenicol se obtienen por simple solución del primero, dando un pH de 3,5 aproximadamente, y por el añadido de una substancia alcalina el segundo, ya que es prácticamente insoluble, siendo su mejor estabilidad en soluciones de pH 8 a 10, siempre operando en medio acuoso. - - - - -

10.

Ahora bien, estas substancias no son estables colocadas en solución conjuntamente y a pH entre 6 y 7, ya que bien precipita una, o bien lo hace la otra. Así pues, no pudiendo mantenerse estable la solución por espacio de unas horas, tiempo suficiente para ser sometida a manipulaciones para fines farmacéuticos, sería conveniente encontrar un medio que estabilizase la solución de ambas substancias, a dicho pH de 6-7, y a temperatura ambiente, para permitir cómodamente tales manipulaciones. - - - - -

15.

20.

En orden a solucionar el problema expuesto en el

307215



párrafo precedente se ha desarrollado el procedimiento objeto de la invención el cual esencialmente se caracteriza por el hecho de que en medio acuoso se disuelve clorhidrato de tetraciclina y succinato de cloramfenicol mediante tetraborato sódico que actúa como alcalinizador de la solución, llevándola preferentemente a un pH comprendido entre 6 y 7, y como estabilizador de la misma, formando con aquellas sustancias una o varias sustancias intermedias, simples o complejas, que permiten la manipulación farmacéutica de la solución durante un período de tiempo en razón inversa a la temperatura de manipulación. - - - - -

La cantidad de clorhidrato de tetraciclina presente en la solución, es tal que no sobrepasa su límite de solubilidad. - - - - -

Es susceptible de ser añadidas a la solución estabilizada otras sustancias que, sin destruir dicha estabilización, potencialicen el fin terapéutico a que está destinado este producto. - - - - -

Mediante el presente procedimiento se consigue la estabilización mencionada, dependiendo el tiempo de duración de la misma de la temperatura ambiente, ya que si la solución conjunta es congelada, la estabilización lograda se mantiene prácticamente indefinida. Con todo, la estabilización lograda a temperaturas ambiente de 15 a 40°C permite una manipulación cómoda de dicha solución, por que las sustancias no precipitan por espacio de muchas horas. Cuanto más baja es la temperatura, mejor es el tiempo de estabilización. - - - - -

307215

17 Dic



- La causa de la estabilización es debida a la formación de una substancia, o substancias intermedias simples o complejas, en cuya constitución forman parte el clorhidrato de tetraciclina, el succinato de cloramfenicol y el tetraborato sódico ($B_4O_7Na_2, 10 H_2O$). Este último, aparte de alcalinizar la solución para disolver el succinato de cloramfenicol, estabiliza la misma, eliminando la incompatibilidad de ambas sales. Según se demostrará en los ejemplos que se describen más adelante, no todas las substancias alcalinas solubles en agua determinan esta estabilización, por cuya razón ésta no depende de la acidez o alcalinidad de la solución, sino de la composición de la substancia alcalina. - - - - -
- 5.
- 10.

- Para facilitar la comprensión de las ideas precedentes se describe un ejemplo de realización del procedimiento según la invención, el cual se acompaña de otros ejemplos complementarios para demostrar las condiciones de estabilidad de la solución. Todos los cuales deben ser considerados como desprovistos de todo alcance limitativo respecto a la protección legal que se solicita. - - - - -
- 15.

20. En un recipiente apropiado se calienta agua destilada a $50^{\circ}C$ y se le añade tetraborato sódico hasta saturación. Se baja la temperatura suavemente hasta colocar el recipiente en una cámara fría a $+ 2^{\circ}C$. Se deja reposar por espacio de varias horas y se filtra la solución a temperatura ambiente.-

25. De la precedente solución se toma la cantidad suficiente para estabilizar el clorhidrato de tetraciclina, dependiendo dicha cantidad del peso de clorhidrato de tetraciclina que se

307215



quiera emplear, siempre que éste no sobrepase al límite de su solubilidad. En esta solución se disuelve el clorhidrato de tetraciclina, se agita y se ajusta la concentración del clorhidrato de tetraciclina a la deseada, mediante el añadido de agua destilada. - - - - -

5.

Seguidamente se añade poco a poco el succinato de cloramfenicol expresado en cloramfenicol base, el cual se disuelve agitando. Se ajusta la solución con agua destilada al volumen deseado, y asimismo el pH entre 5 y 7. - -

10.

Cuando la disolución sea perfecta. Se tendrá una solución estable suficientemente para ser manipulada farmacéuticamente, dependiendo el tiempo de estabilidad del grado de temperatura en que se opere o conserve posteriormente. - - - - -

15.

El orden de las operaciones es independiente del resultado, así puede disolverse también en los siguientes órdenes: tetraborato de sodio, succinato de cloramfenicol y clorhidrato de tetraciclina; succinato de cloramfenicol, clorhidrato de tetraciclina y tetraborato sódico; clorhidrato de tetraciclina, tetraborato sódico y succinato de cloramfenicol; succinato de cloramfenicol, tetraborato sódico y clorhidrato de tetraciclina; y clorhidrato de tetraciclina, succinato de cloramfenicol y tetraborato sódico. - - - - -

20.

25.

Todo ello se demuestra con los siguientes ejemplos:

EJEMPLO I

En 5 cc. de agua destilada, neutra, calentada a

307215

17 D



50°C; se disuelve el tetraborato sódico ($B_4O_7Na_2 \cdot 10H_2O$) hasta saturación. Se coloca la solución a + 2°C permaneciendo varias horas. Se filtra la solución a temperatura ambiente. De esta solución se coge la cantidad suficiente

- 5. para disolver 350 mgrs. de cloramfenicol expresado en succinato de cloramfenicol; se le añade 100 mgrs. de clorhidrato de tetraciclina, que se disuelve y se completa hasta 5 cc. con agua destilada. La solución queda a pH entre 6 y 7 o se ajusta a dicho pH y permanece estable por tiempo suficiente superior a 24 horas, a temperatura ambiente (20°C). - - - - -
- 10.

EJEMPLO II

Idem del anterior ejemplo, verificando la misma operación variando el orden del añadido, es decir, primero el clorhidrato de tetraciclina y después el succinato de cloramfenicol. La solución es igualmente estable por tiempo suficiente superior a 24 horas a temperatura ambiente (20°C).-

- 15.

EJEMPLO III

En un volumen de 5 cc. de agua destilada neutra, se suspende el succinato de cloramfenicol en cantidad equivalente a 350 mgrs. de cloramfenicol base. Se disuelve el clorhidrato de tetraciclina en la cantidad de 100 mgrs. Se añade carbonato sódico (CO_3Na_2) en cantidad suficiente hasta disolver totalmente el succinato de cloramfenicol, ajustando luego a pH entre 6 y 7. - - - - -

- 20.
- 25.

307215

17



Se observa la formación de un precipitado que sedimenta al cabo de un tiempo corto que depende de la temperatura ambiente. Por lo tanto no es estable. - - - - -

EJEMPLO V

5. Con bicarbonato sódico y en idénticas condiciones que en el ejemplo IV, el resultado es francamente inestable a corto tiempo. - - - - -

EJEMPLO VI

10. En idénticas condiciones del ejemplo IV pero con fosfato bisódico, el resultado es que no llega ni a disolverse totalmente el succinato de cloramfenicol. - - - - -

EJEMPLO VII

15. En las mismas condiciones del ejemplo IV pero usando una solución de hidróxido sódico en vez de tetraborato sódico. El resultado es de enturbiamiento y precipitado al cabo de corto tiempo a temperatura ambiente. Inestable. - - - - -

EJEMPLO VIII

20. En iguales condiciones que el ejemplo I pero variando la proporción de clorhidrato de tetraciclina y succinato de cloramfenicol, de tal manera que en la solución exista 500 mgrs. de cloramfenicol base por 100 mgrs. de clorhidrato de tetraciclina. La solución permanece igualmente estable a temperatura ambiente y pH entre 6 y 7. - - - - -

EJEMPLO IX

25. Idem del ejemplo I pero variando las proporciones del

307215 17



clorhidrato de tetraciclina y succinato de cloramfenicol, de tal forma que en solución exista 200 mgrs. de cloramfenicol base por 100 mgrs. de clorhidrato de tetraciclina. La solución permanece estable a temperatura ambiente y pH entre

5. 6 y 7. - - - - -

EJEMPLO X

Idem del ejemplo I pero variando las proporciones del clorhidrato de tetraciclina y del succinato de cloramfenicol de tal forma que en la solución exista 100 mgrs. de cloramfenicol base por 300 mgrs. de clorhidrato de tetraciclina. La solución permanece estable a temperatura ambiente (20°C) y pH entre 6 y 7. - - - - -

10.

Habiendo descrito el procedimiento en cuestión, se hace constar que en el mismo podrá introducirse cuantas variantes de detalle aconseje la experiencia, siempre que con ello no se desvirtúe su esencialidad, que es la que se concreta en la primera de las reivindicaciones que siguen.

15.

N O T A

Se declaran de novedad y propiedad para España, sus territorios y plazas de soberanía, las siguientes: - -

20.

R E I V I N D I C A C I O N E S

1.- Procedimiento para la obtención de una solución de clorhidrato de tetraciclina y succinato de cloramfenicol, caracterizado por el hecho de que en medio acuoso se disuelve clorhidrato de tetraciclina y succinato de cloramfenicol en diversas proporciones mediante tetraborato sódico que actúa

25.



307215

como alcalinizador de la solución, llevándola preferente-
mente a un pH comprendido entre 6 y 7, y como estabilizador
de la misma, formando con aquellas sustancias una o varias
sustancias intermedias, simples o complejas, que permiten
5. la manipulación farmacéutica de la solución durante un pe-
ríodo de tiempo en razón inversa a la temperatura de mani-
pulación. - - - - -

2.- Procedimiento para la obtención de una solución
de clorhidrato de tetraciclina y succinato de cloramfenicol,
10. según las anteriores reivindicaciones, caracterizado por el
hecho de que es susceptible de ser añadidas a la solución
estabilizada otras sustancias que, sin destruir dicha esta-
bilización, potencialicen el fin terapéutico a que está des-
tinado este producto. - - - - -

3.- "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE UNA SOLUCION
DE CLORHIDRATO DE TETRACICLINA Y SUCCINATO DE CLORAMFENICOL"

15. Todo ello conforme se describe y reivindica en la
presente memoria que consta de ocho hojas, foliadas y meca-
nografiadas por una sola de sus caras.

MADRID, 17 DIC. 1964

MARCELINO CURELL SUÑOL

M. Curell Suñol