

327391



10 de varios antibioticos conocidos, los cuales no han sido di-
vulgados ni puestos en ejecucion hasta el presente, en Espa-
ña.

Habiendose experimentado por el solicitante los citados
procedimientos y productos, y a la vista de los magnificos
15 resultados obtenidos con ellos, considerando que su implan-
tacion en nuestro pais, puede contribuir a mejorar la indus-
tria nacional de acuerdo con la vigente Ley de Propiedad -
Industrial, solicita la presente patente de introducción -
que garantizará a su concesionario el derecho exclusivo de
20 su explotación en España por el periodo de diez años.

El empleo de las tetraciclina en las enfermedades in-
fecciosas bacterianas está muy extendido. A causa de la posi-
bilidad de administrarlas facilmente se utilizan estos com-
puestos indistintamente. Esta aplicacion, sin embargo, no -
25 está exenta de inconvenientes. Por la elevada concentración
en la luz intestinal; la flora bacteriana saprofita se al-
tera con la posibilidad de un crecimiento de hongos patoge-
nos (cándida albicans). Aparte de esto, las sales del jugo
intestinal, sobre todo de los iones de calcio y magnesio,
30 pueden hacer ineficaces las terapeuticas y deteriorar la ab-
sorción. Además, en algunas enfermedades, la absorción del
intestino es perturbada a priori haciendola insuficiente.
Con la administración de tetraciclina con fosfatos, vitami-
nas y otros antibioticos al mismo tiempo, se ha ensayado -
35 neutralizar, en parte, sus desventajas, la aplicación para-
lela de tetraciclina exige para conseguir una constancia ne-
cesaria de la sangre y de los tejidos, una ingestión regu-
lar del producto repartida en todo el dia. El modo de ser
de los pacientes, a menudo indisciplinados, exige un control
40 regular de las recetas, que resulta imposible a causa de la
utilización demasiado extensa de las tetraciclina sobre to-



327391

do en los pacientes ambulatorios. Estas desventajas pueden
obviarse mediante una aplicación parenteral. Las sales de
tetraciclina utilizadas hasta ahora son facilmente solubles
45 en el agua y en consecuencia, se absorben y eliminan rapida-
mente, lo que no es apropiado para una aplicación parente-
ral racional. Es necesario tratar de alcanzar con una sola
inyección un efecto de deposito de muy larga estabilidad.
Se ha encontrado que es posible llegar a un efecto de depo-
50 sito mediante una aplicacion de sales de tetraciclina difi-
ciles de disolver, despues de una inyección intramuscular. Las
nuevas combinaciones son sales de tetraciclina de acidos ali-
fáticos conteniendo 8 - 24 átomos de C. La cadena puede tam-
bien contener enlaces dobles y puede estar ramificada. Se -
55 pueden emplear derivados de la tetraciclina (16 - clorotetra-
ciclina).

Para crear estas nuevas combinaciones se parte, por e-
jemplo, de las bases de tetraciclina y se las une con canti-
dades equimoleculares de acido carboxílico alifático mezclan-
60 dolos, fundiendolos, o en medios de solución o de desleimien-
to. Pero tambien se puede mezclar las sales de las bases -
tetraciclina con sales de los acidos carboxílicos antedichos,
sobre todo las sales alcalinas y alcalinoterreas en solución.
De donde se puede obtener la sal deseada por precipitación
65 o tambien por cristalización, es decir, vaporización cuida-
dosa a baja temperatura, bajo vacio. Las nuevas composiciones
que se han encontrado tambien, pueden ser utilizadas en una
solución acuosa, en suspensión o en emulsión. Además del a-
gua se puede tambien utilizar otros medios de solución. Co-
70 mo sales (que se pueden cococer) soluciones fisiologicas y
poliglicol.+

EJEMPLO 1

0,5 gr. de tetraciclina-acido clorhidrico se disuelven en 5



327391

75 cc. de agua y se agregan a una solución acuosa (5 cc.) de
0,251 gr. de sal sodica del ácido laurico. La sal de tetra-
ciclina -dificilmente soluble- que ha precipitado, se sepa-
ra del agua que sobrenada, se lava con un poco de agua y se
libera bajo vacío del último resto de agua. Presenta una ma-
sa ligeramente coloreada amarillenta, cristalina, que es di-
80 fícilmente soluble al agua. El punto de fusión es $F=162^{\circ}$ a
 165°C , poco preciso con descomposición. Si se utiliza la sal
sodica del ácido oleico (0,337 g) en lugar de Na. del ácido
laurico y se opera de una manera idéntica, se obtiene la -
tetraciclina - ácido oleico de punto de fusión poco correc-
85 to y no característico.

De la misma manera se obtiene la 16-clorotetraciclina,
12-oxitetraciclina o compuestos de pirrolidinometiltetraci-
clina de cualidades semejantes.

EJEMPLO 2

90 0,6 gr. de la base tetraciclina se disuelven en 5 cc. de al-
cohol etílico. La solución que sobrenada se destila bajo vá-
cío. La masa restante, amarillenta, muestra las cualidades
señaladas en el ejemplo 1. De la misma forma se obtiene de
la 16-clorotetraciclina y del ácido oleico una sustancia, so-
95 luble en el agua, difícilmente.

EJEMPLO 3

0,5 gr. de 12-oxitetraciclina se disuelven en 10 cc. de ace-
tona y se mezcla con 0,208 gr. de ácido undecílico disuelto
en dioxano (10 cc.). Después de la evaporación de la solu-
100 ción, se obtiene un 12-oxitetraciclina del ácido undecílico
como una masa cristalina difícilmente soluble en el agua.
Punto de fusión poco preciso con descomposición de 151 a -
158°C.

105 La actividad antibacteriana de la tetraciclina clorhi-
drato ha sido hallada actuando un cultivo de estafilococos
(S G 511) en un ensayo de placas, midiendo el halo.



327391

La toxicidad de la tetraciclina del acido laurico corresponde a la de la tetraciclina clorhidrato.

110 El examen del comportamiento del espectro en sangre en los conejos a los cuales se habia inyectado en una sola dosis partes iguales de antibiotico (16 mg./kg. referida a las bases de tetraciclina que son biologicamente eficaces) en la forma de sales de acido laurico y como acido clorhidrico, - dieron los resultados siguientes: mientras que el espectro en

115 sangre despues de la dosis de tetraciclina - acido clorhidrico habia caido despues de ocho horas al valor de cero, se podia observar, despues de una dosis de tetraciclina - acido laurico, todavia despues de 24 horas, un espectro de sangre terapeuticamente eficaz (activo).

120 Una comparación de la eficacia de deposito del ester tetraciclina-acido palmitico producida segun la patente 1.198.-974 por ejemplo con la sal tetraciclina-acido laurico muestra el efecto de deposito superior de las combinaciones producidas segun esta invención 10 mg. de cada preparado se ponen

125 suspension en 10 cc. de tapon fosfato con un valor de pH de 7 y la cantidad de tetraciclina dada despues de tres horas a la solución se define biologicamente por el procedimiento de placas, midiendo los halos de inhibicion de los germenos. El efecto de deposito resulta de un suministro

130 menos considerable de antibiotico a la solución, es decir 55% frente a 220% en el caso del ester tetraciclina-acido palmitico.

N O T A
= = = =

La Patente de Introducción que se solicita, recaerá sobre las particularidades caracteristicas de las siguientes:

135

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

1ª.- Procedimiento para la fabricación de sales de tetraciclina

327391

31



140 ciclina dificilmente solubles, caracterizado porque se pueden transformar sales de sus bases con sales de acidos carboxilicos saturados o no saturados, y cuyo número de C es de 8 a 24, de una manera conocida por mezcla, fusión, en solución o dilución.

2ª.- "PROCEDIMIENTO PARA LA FABRICACION DE SALES DE TETRACICLINA DIFICILMENTE SOLUBLES".

145 Todo ello tal como se describe y reivindica en la presente Memoria descriptiva, que consta de seis hojas mecanografiadas por una sola de sus caras y debidamente numeradas.

Madrid, a 27 de Mayo de 1.966

**WORLDWIDE
SA**