

341408

P.- 35.445

AF/HF/MT/7 167

nº 1081/E



MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar

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

e n

E S P A Ñ A

por VEINTE años

a nombre de ROUSSEL-UCLAF, sociedad anónima francesa, esta-
blecida en 35 Boulevard des Invalides, París, Francia, por:
"PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE LA SAL DE TETRACICLINA
DEL FOSFATO DE DIGUAYACILO" (Clase Internacional G07f).

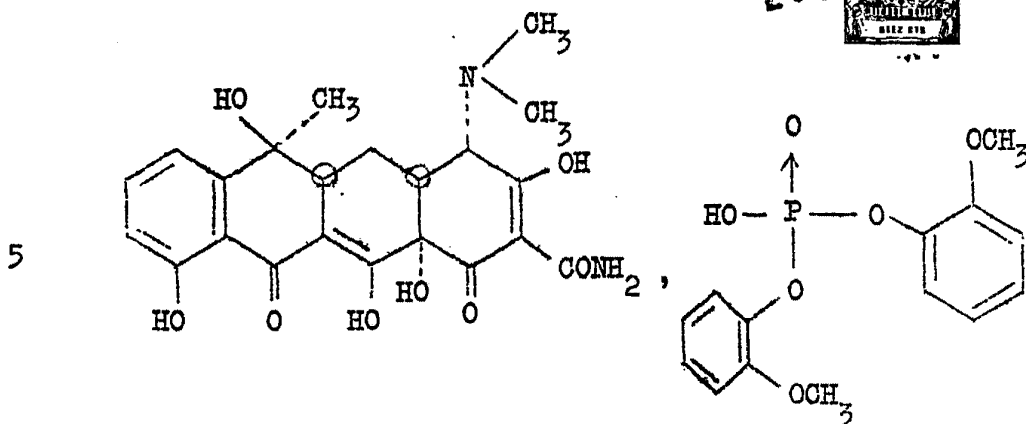
=====

El presente invento tiene como objeto un proce-
dimiento de preparación de una nueva sal de tetraciclina.
Más particularmente, tiene como objeto un procedimiento de
preparación de la sal de tetraciclina del fosfato de digua-
yacilo, de fórmula:

5

16.10.67.

341408



Este producto, obtenido por el procedimiento del invento, está dotado de interesantes propiedades farmacológicas. Posee especialmente una importante acción antibiótica y bactericida.

El problema de los tratamientos terapéuticos con antibióticos por medio de tetraciclina o de sus sales está planteado permanentemente por causa de las numerosas intolerancias gástricas o intestinales provocadas por este antibiótico. En particular, se ha comprobado la aparición de cepas de estafilococos resistentes a la tetraciclina en el intestino, o de Candida Albicans, responsables de un gran número de perturbaciones digestivas. Las soluciones utilizadas hasta ahora se han basado en medios empíricos, bien en la disminución y espaciadamente de las dosis, bien en la administración de productos lácteos en grandes cantidades, para evitar la desaparición de la flora intestinal, y el desarrollo simultáneo de hongos patógenos, responsables de las perturbaciones digestivas comprobadas. Además, hasta ahora solo se han podido remediar parcialmente los fenómenos de irritación gástrica, asociando la tetraciclina con un agente formador de complejos de carácter básico. Esta solución lleva consigo, sin embargo, el sensible in-

16.10.67.

341408

26



conveniente de obligar a los pacientes a absorber importan-
tes cantidades de productos alcalinos. Finalmente, por es-
tar enmascarada o disimulada la tetraciclina de esta mane-
ra por un agente formador de complejos, actúa menos rápida-
5 mente en el organismo.

La sal de tetraciclina de fosfato de diguayacilo, objeto del presente invento, presenta la ventaja de po-
seer una actividad experimental o en la terapéutica humana
al menos igual a la de la tetraciclina, y de no entrañar
10 simultáneamente ninguna manifestación de intolerancia di-
gestiva, cualquiera que sea su naturaleza.

Los ensayos clínicos efectuados han mostrado
que, incluso después de un tratamiento prolongado o inten-
sivo, el producto es tolerado perfectamente y no entraña
15 ninguna perturbación digestiva.

Finalmente, en el caso de las bronco-neumopatas el efecto del grupo fosfato de diguayacilo se añade
aportando una disminución en la frecuencia de aparición de
los accesos de tos y produciendo una rápida apirexia,

20 Además, la sal de tetraciclina de fosfato de diguayacilo se diferencia del guayacol sulfonato de tetra-
ciclina, descrito en la patente belga, 668.073 por una perfecta estabilidad y por una clara superioridad de actividad,
ya que esta sal es siempre de actividad inferior a la del
25 clorhidrato de tetraciclina, para pesos iguales de tetra-
ciclina.

El procedimiento objeto del invento está ca-
racterizado porque se realiza una doble descomposición en-
tre el clorhidrato de tetraciclina y la sal de trietilami-
30 na de fosfato de diguayacilo y se aísla el producto busca-

16.10.67.

341408



do. Pueden igualmente ser utilizadas otras sales de tetraciclina, de preferencia sales de ácidos minerales u otras sales del fosfato de diguayacilo, de preferencia sales de trialcohilamina.

5 En un modo de ejecución del procedimiento anterior, se trabaja en un medio acuoso y a la temperatura ambiente.

El ejemplo siguiente y el esquema anejo ilustran el invento, pero sin limitarlo.

10 Ejemplo: Preparación de la sal de tetraciclina de fosfato de diguayacilo.

Se disuelven 9,62 g de clorhidrato de tetraciclina en 75 cm³ de agua, se añade una solución de 8,23 g de sal de trietilamina de fosfato de diguayacilo en 16,5
15 cm³ de agua, se filtra con succión el precipitado que se empasta con agua, y se seca bajo vacío a la temperatura ambiente; se obtienen 10,40 g de sal de tetraciclina de fosfato de diguayacilo, con un rendimiento de 69%. Se presenta bajo forma de un producto sólido amarillo, soluble
20 en alcohol, poco soluble en agua, insoluble en éter, acetona y benceno.

Su poder rotatorio es de: $\alpha / \alpha_D^{20} = -152^\circ \pm -2,5^\circ$ ($c = 1\%$, en dimetil-formamida).

25 Análisis: $C_{36}H_{39}N_2O_{14}P = 754,67$
Calculado: C% 57,29 H% 5,21 N% 3,71 P% 4,11
Encontrado: 57,3 5,4 3,6 4,2

Espectro U.V. en etanol y ácido clorhídrico

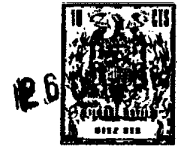
n/10.

30
16.10.67.

λ max. 218 m μ

$E_{1cm}^{1\%} = 377$

341408



$$\lambda \text{ max. } 269-270 \text{ m}\mu \quad E_{1\text{cm}}^{1\%} = 301$$

$$\lambda \text{ max. } 362 \text{ m}\mu \quad E_{1\text{cm}}^{1\%} = 199$$

5 Por lo que se sabe, este compuesto no está descrito en la bibliografía. La sal de trietilamina de fosfato de diguayacilo se puede obtener de la siguiente manera:

1) Preparación del cloruro del ácido diguayacilfosfórico:

10 Se mezclan 20 g de guayacol y 7,3 cm³ de oxidloruro de fósforo y se calienta durante 24 horas a 240°C; se rectifica la solución obtenida bajo vacío, y se recogen 15,83 g de cloruro del ácido diguayacilfosfórico, p. de eb. 0,7 = 192 ± 2°C.

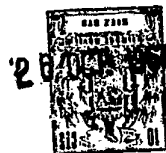
2) Preparación del ácido diguayacilfosfórico.

15 Se disuelven 15,83 g de cloruro del ácido diguayacilfosfórico en 16 cm³ de piridina, se añaden, bajo agitación y enfriando, 3 cm³ de agua y se abandona la solución durante 30 min.; se añaden 50 cm³ de agua y se lleva la solución a pH = 1 con ácido clorhídrico; se extrae
20 con acetato de etilo, se seca la fase orgánica sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra hasta sequedad bajo vacío; se obtienen 14,35 g de ácido diguayacilfosfórico.

3) Preparación de la sal de trietilamina

25 Se disuelven 14,35 g de ácido diguayacilfosfórico en 30 cm³ de benceno y 5 cm³ de etanol, se añade trietilamina hasta un pH alcalino y se concentra la solución hasta sequedad; se empasta el residuo con éter, se filtra con succión y se seca bajo vacío; se obtienen 16,6 g de sal de trietilamina del fosfato de diguayacilo, bajo forma de
30 un producto cristalizado en forma de prismas incoloros, so
16.10.67.

341408



luble en agua y alcohol, insoluble en éter, que funde a 80°C aproximadamente.

Análisis: $C_{20}H_{30}NPO_6 = 411,43$

Calculado: C% 58,38 H% 7,35 N% 3,40

5 Encontrado: 58,3 7,2 3,4

Este producto ya ha sido obtenido por N.S. Corby y colaboradores, J. Chem. Soc. 1952, 1234.

10 Tal como se ha indicado anteriormente, la sal de tetraciclina del fosfato de diguayacilo está dotada de interesantes propiedades farmacológicas. Posee especialmente una importante acción antibiótica y bactericida.

15 Puede ser utilizada para el tratamiento de las estafilococitis, estreptococitis e infecciones provocadas por gérmenes Gram-negativos, tales como por ejemplo los colibacilos y los bacilos tíficos.

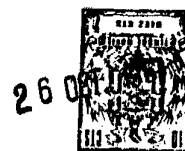
20 La asociación, bajo forma de sal, entre el fosfato de diguayacilo y la tetraciclina presenta un claro efecto sinérgico, cuya eficacia ha sido demostrada plenamente con relación a numerosas cepas clínicas Gram-positivas o Gram-negativas.

La eficacia terapéutica de la sal de tetraciclina del fosfato de diguayacilo es siempre superior a la del clorhidrato de tetraciclina, en administración por vía oral.

25 La sal de tetraciclina del fosfato de diguayacilo es utilizada por vía bucal, transcutánea o por vía local en aplicación tópica sobre la piel y las mucosas, o por vía rectal.

30 Puede presentarse bajo forma de soluciones o suspensiones inyectables, acondicionadas en ampollas, en 16.10.67.

341408



frascos para tomas múltiples, en forma de comprimidos, de comprimidos revestidos, de polvos aromatizados, de granulados, de emulsiones, de jarabes, de supositorios, de óvulos de comprimidos intravaginales, de pomadas, de gotas nasales o auriculares, de colutorios y de polvos tópicos en forma de pulverizaciones.

La posología útil oscila entre 200 mg y 1 g por toma y entre 0,5 y 3 g por día para un adulto, en función de la vía de administración.

Las formas farmacéuticas, tales como soluciones o suspensiones inyectables, comprimidos, comprimidos revestidos, polvos aromatizados, granulados, emulsiones, jarabes, supositorios, óvulos, comprimidos intravaginales, pomadas, gotas nasales o auriculares, colutorios y polvos tópicos en forma de pulverizaciones, son preparadas según los procedimientos usuales.

N O T A

Los puntos de invención, propia y nueva, que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los siguientes:

1.- Procedimiento de preparación de la sal de tetraciclina del fosfato de diguayacilo, de fórmula

16.10.67.



26 OCT 1961

