



1968

3 4 7 8 8 9

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

a favor de:

INDUSTRIAL FARMACEUTICA CANTABRIA S.A. de nacionalidad española, residente en C/ Monte 30-32 SANTANDER. por:

"UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE UN COMPUESTO DERIVADO DE TETRACICLINA"

Memoria Descriptiva

La invención se refiere a derivados de tetraciclina y al procedimiento para su preparación. Más particularmente se refiere al complejo metafosfato del ciclamato de tetraciclina y del producto previo a la obtención de éste complejo, ciclamato de tetraciclina.

5

Uno de los objetos de la invención es el de proveer de agentes eficaces en el tratamiento de los procesos infecciosos por vía oral, que tengan una gran estabilidad



R. 1968

y carezcan de sabor desagradable.

10

La tetraciclina, una de las materias primas de la invención, está dotada de una gran actividad antibiótica sobre bacterias Gram-positivas, algunas Gram-negativas, ritkesias y algunos virus.

15

Los compuestos solubles de éste antibiótico presentan dificultades de estabilidad, degradándose por fenómenos de hidrólisis y oxidación en corto plazo.

20

Para evitar el hecho de que al disolverse estas sales sean degradadas y pierdan con ello su actividad medicamentosa, se recurrió al empleo de productos derivados de tetraciclina con índices de solubilidad muy bajos, preparándose formas orales de éstos productos poco solubles, en suspensiones tales que permiten una fácil administración y un mínimo riesgo de degradación de la tetraciclina.

25

Estas sales, llamadas insolubles, tienen naturalmente un mínimo índice de solubilidad, pero sí el suficiente para comunicar un sabor desagradable a la preparación.

30

La obtención de compuestos capaces de minimizar tales defectos, como los anteriormente señalados, ha sido deseado especialmente.

Los compuestos de la invención pueden ser preparados haciendo reaccionar la tetraciclina base con áci-



35 do ciclámico, o también sales de tetraciclina como el clorhidrato, con sales del ácido ciclámico, como la sal sódica, cálcica, etc.

40 En la reacción se obtendrá un compuesto soluble de ciclamato de tetraciclina, por unión del ácido ciclámico, como sal de adición, al grupo dimetil amino de ésta molécula.

La reacción puede llevarse a efecto bajo diferentes temperaturas y no está particularmente limitada.

45 En caso de ser utilizada una sal de tetraciclina para reaccionar con una sal de ácido ciclámico, se producirá, como consecuencia de la formación del ciclamato de tetraciclina, la reacción del - anión de la sal de tetraciclina con el catión de la sal del ácido ciclámico, dando la sal correspondiente. Por ejemplo, haciendo reaccionar clorhidrato de tetraciclina con ciclamato cálcico se
50 obtendrá, además del ciclamato de tetraciclina, el cloruro calcico correspondiente a la reacción anteriormente señalada.

55 El derivado ciclámico de tetraciclina tiene una mayor estabilidad en solución que ciertas sales de tetraciclina, y el sabor amargo y desagradable de los derivados de tetraciclina está muy disminuido en éste nuevo compuesto.

El compuesto intermedio así obtenido tiene las



R. 1962

siguiéntes características:

60 p.m. 623,5. Fórmula espírica: $C_{28}H_{37}N_2O_{11}S$

Una vez obtenido en soluvión éste compuesto, puede procederse de dos distintas maneras, la primera de ellas concentrándolo a vacío para su purificación y recristalización posterior en disolventes apropiados tales como alcohol, y la segunda continuar la preparación del derivado insoluble, complejo metafosfato de ciclamato de tetraciclina.

65 Para obtener éste preparado se parte de una solución de ciclamato de tetraciclina y se hace reaccionar con metafosfato, con la particular propiedad del metafosfato de formar polímeros insolubles.

70 Esta reacción se produce sin tener en cuenta límites especiales de temperaturas. La reacción se lleva a cabo lentamente, precipitando el nuevo compuesto metafosfato ciclamato de tetraciclina.

75 Esta reacción se produce igualmente utilizando fosfatos alcalinos.

Una vez obtenido el nuevo compuesto se lava para arrastrar las impurezas, pues dada su mínima solubilidad la pérdida es prácticamente nula.

80 El nuevo preparado es insoluble y prácticamente insípido, por lo que puede ser incorporado en forma de suspensión a los preparados orales líquidos sin comunicar sabor desagradable y sin riesgos de degradación por oxidación



AR. 1968

85 o hidrólisis.

El nuevo compuesto presenta las mismas propiedades farmacológicas de la tetraciclina, y en tal sentido ha sido ensayado mediante antibiogramas, en estudios biológicos en laboratorio y en ensayos clínicos. En todos los casos se ha demostrado que el nuevo compuesto posee las mismas propiedades antibióticas de la tetraciclina.

Tampoco parecía posible la toxicidad de la combinación de las sustancias utilizadas, confirmando la carencia absoluta de toxicidad en las pruebas, realizadas según se indica a continuación.

Toxicidad aguda: A ratas de raza Wistar se administró oralmente la sustancia en estudio a dosis de 1 gr. por kg. de peso, sin observar anormalidad alguna en los lotes tratados.

100 Toxicidad crónica: A la misma raza de ratas se administraron 500 mlg. por kg. de peso durante noventa días consecutivos, sin observar ningún cambio anormal, tanto patológica como histológicamente.

En los ensayos clínicos el preparado fué administrado a dosis de 1,5 a 3 gramos diarios, mostrando los pacientes objeto de ensayo una buena tolerancia del producto, aún en tratamientos que se prolongaron durante 15 días.

La invención incluye en su objeto composiciones terapéuticamente útiles en las que éste producto interviene



AR. 1968

110 sólo o con otras sustancias activas, usando normalmente
soportes, diluyentes, emulsionantes, saborizantes, etc.
En la práctica clínica, los compuestos de la invención
podrán ser administrados por vía oral por lo que son prefe-
ribles las preparaciones adecuadas para el uso de tal vía
115 de administración.

Las composiciones para administración oral com-
prenden tabletas, píldoras, polvo dispersable, gránulos,
comprimidos masticables, jaleas, jarabes, emulsiones, cáp-
sulas, siendo posible introducir multitud de variaciones
120 en la composición de las mismas sin apartarse del objeto
y espíritu de la invención.

A continuación citamos un ejemplo de preparación
que no tiene otro caracter que el meramente ilustrativo,
sin que deba ser tomado como limitación de la invención
125 en la que son posibles múltiples variaciones de detalle
sin apartarse del fundamento de la misma.

Ejemplo: Se toman cuatro gramos de ácido ci-
clámico y se disuelven en 500 c.c. de agua. A la solución
así obtenida se van añadiendo cantidades equimoleculares de
130 tetraciclina base, que se disolveran en la solución con
mayor facilidad a medida que se eleve la temperatura. Una
vez incorporada y disuelta la tetraciclina se añade metafos-
fato puro o en solución, en el primer caso hasta la per-
fecta disolución. Se deja en reposo hasta totas precipita-
135 ción. El rendimiento es mayor a baja temperatura. Se fil-



tra, se lava el precipitado y se seca quedando listo para su uso.

REIVINDICACIONES

=====

140 1).- Un procedimiento para la preparación de un compuesto derivado de tetraciclina, caracterizado por hacerse reaccionar la tetraciclina base o sus sales con ácido ciclámico o sales del mismo ácido, produciéndose un compuesto soluble de ciclamato de tetraciclina por unión del ácido ciclámico, como sal de adición, al grupo dimetil amino de ésta molécula pudiendo efectuarse la reacción a 145 diferente temperatura y no estando particularmente limitada.

2).- Un procedimiento según la reivindicación 1), caracterizado porque al reaccionar una sal de tetraciclina con una sal de ácido ciclámico se produce la reacción del anión de la sal de tetraciclina con el catión de la sal del ácido ciclámico, dando la sal correspondiente. 150

3).- Un procedimiento según las reivindicaciones 1) y 2) caracterizado porque la solución obtenida de ciclamato de tetraciclina, se concentra a vacío, para su purificación y recristalización posterior en disolventes apropiados. 155

4).- Un procedimiento según las reivindicaciones, 1) a 3), caracterizado por hacer reaccionar sin límites especiales de temperatura y lentamente ciclamato de 160



MAR. 1968

tetraciclina con metafosfato o fosfatos alcalinos.

5).- Un procedimiento según las reivindicaciones 1) a 4), caracterizado por someterse a lavado el producto de la reacción para el arrastre de impurezas.

165

6).- "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE UN COMPUESTO DERIVADO DE TETRACICLINA"

Esta Memoria consta de 8 hojas foliadas y mecanografiadas por un solo lado de sus caras.

Madrid, 2 Diciembre de 1967
