



359932

Int. Cl.: C07C 103/19 // (A61K 31:65)

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

a favor de LABORATORIO MARTÍN CUATRECASAS, S.A., entidad española, domiciliada en Barcelona, calle Vizcaya, 417, por "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCIÓN DE SALES DE ÁCIDOS GRASOS Y TETRACICLINAS".

- . -

MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de sales de ácidos grasos y tetraciclinas, tales como, por ejemplo el palmitato de tetraciclina.

5. Esta sal, no utilizada hasta el presente con fines terapéuticos, posee un marcado interés, en virtud de su insolubilidad en agua, estabilidad y fácil hidrólisis, así como a su falta de olor y sabor, lo que la hacen particularmente aplicable a la obtención de fármacos
10. de uso oral.

21 OCT



5. En efecto, el palmitato de tetraciclina obtenido por el procedimiento objeto de esta invención y sus variantes, se presenta como un sólido cristalino, amarillo pálido, insípido e inodoro y muy insoluble en agua, con un contenido teórico del orden del 69 % expresado en tetraciclina hidrocloreuro.

10. Estos compuestos se consiguen en general por formación de la sal entre el ácido graso y la tetraciclina tipo elegido, realizándose la unión por el grupo -dimetilamino, situado en el carbono 4 de la tetraciclina.

El proceso de salificación queda generalmente englobado en dos tipos de reacciones químicas:

I .- $T + AG = GT$, en la que:

15. T representa la tetraciclina base, AG el ácido graso y GT la sal formada.

II .- $TR + GR' = RR' + GT$, en la que:

20. TR representa una sal de tetraciclina, siendo R un radical de naturaleza normalmente ácida tal como ClH , SO_4H_2 , etc. y GR' representa una sal de ácido graso, siendo R' un radical de naturaleza metálica, tal como Li, Na, K, etc.

Ambas reacciones conducen a un mismo resultado final, es decir, a la formación de la sal de tetraciclina GT.

25. Estos procesos de salificación deben realizarse normalmente en solución acuosa, hidroalcohólica, alcohólica o en otro disolvente apropiado. En este estado de disolución, la tetraciclina es normalmente afectada por la luz, oxígeno del aire, etc., sufriendo un cierto pro-



ceso de degradación que dificulta el trabajo.

5. Se halló que la adición de una pequeña cantidad de antioxidante no tóxico, y el establecimiento del pH a un nivel adecuado, proporcionan una mayor estabilidad al sistema, protegiendo la tetraciclina y permitiendo un trabajo más fácil.

Por todo ello, la presente patente de invención, cubre la preparación de sales de tetraciclina y ácidos grasos, en presencia de antioxidantes y a pH adecuado.

10. Cubre especialmente la preparación de PALMITATO DE TETRACICLINA, por los métodos descritos, utilizando o no antioxidantes y a un pH previamente establecido o al que resultara de la proporción de los componentes de la reacción.

15. Cubre también la preparación de palmitato de tetraciclina y palmitato de otras tetraciclinas análogas, tales como anhidrotetraciclina, desmetiltetraciclina, oxitetraciclina, clortetraciclina, etc.

20. Igualmente ampara la formación de sales entre la tetraciclina o sus análogos con ácido palmítico y otros ácidos grasos saturados o no, tales como los ácidos esteárico, oleico, etc.

25. Finalmente ampara la formación de dichas sales, no solo utilizando los reactivos como tales, sino igualmente aquellos derivados susceptibles de proporcionarlos en el curso de la operación.

Los ejemplos siguientes ilustran la invención sin limitarla.

21 OCT



EJEMPLO 1.

5. 14,5 g de tetraciclina clorhidrato, equivalentes a 0,03 mol, se disolvieron en 100 cc de agua destilada. Sobre esta solución se vertió, con agitación, otra de 9,8 g de palmitato potásico (0,033 mol), en 75 cc de agua. Se formó un precipitado cristalino de palmitato de tetraciclina, amarillo pálido, que se separó por centrifugación y decantación. El precipitado obtenido se lavó con agua y seguidamente filtró y secó a vacío. Se obtuvieron 18 g (86% de rendimiento) de palmitato de tetraciclina, insoluble en agua y de punto de fusión 95-105° C, en forma de polvo amarillo pálido.

EJEMPLO 2.

15. 0,03 mol de tetraciclina clorhidrato se disolvieron en 100 cc de agua, a la que previamente se había añadido 10 cc de ClH 0,1 N y 100 mg de ácido ascórbico como antioxidante. A esta solución se añadió más lentamente y con agitación
20. 0,033 mol de palmitato potásico disueltos en 75 cc de agua. Acabada la adición, se continuó la agitación durante 1 hora. El precipitado obtenido fué, igual que antes, separado por centrifugación, lavado con agua y finalmente filtrado
25. y secado a vacío. Se obtuvieron 19,4 g de palmitato de tetraciclina (93% de rendimiento), en forma de sólido cristalino, de punto de fusión 97-105° C.



EJEMPLO 3.

25,6 g de ácido palmítico (0,1 mol) se disolvieron en 250 cc de metanol a temperatura de unos 40° C. Esta solución se goteó sobre una suspensión de 44,4 g de tetraciclina base (0,1 mol) en 500 cc de metanol. Finalizada la adición y siempre con agitación, se calentó suavemente a unos 50° C hasta transparencia total. Seguidamente se dejó enfriar en reposo. Los cristales obtenidos se filtraron y escurrieron a vacío, secándolos igualmente a vacío y a unos 40° C. Se obtuvieron 52 g de palmitato de tetraciclina de punto de fusión 97-102° C, con alguna impureza de palmítico libre.

Serán independientes del objeto de la invención los detalles y características accesorias empleadas en la puesta en práctica de la misma, tales como los medios y aparatos utilizados para ello, por quedar todo comprendido en el espíritu de las reivindicaciones siguientes.

- . -

N O T A

Se reivindica como objeto de la presente patente de invención:

1. Procedimiento para la obtención de sales de ácidos grasos y tetraciclinas, con ácidos grasos, satu-



21.00

- rados o no, caracterizado por el hecho de hacer reaccionar una sal de tetraciclina elegida con una sal del ácido graso elegido, a un pH adecuado y en presencia o no de antioxidantes, en un medio normalmente acuoso o hidroalcohólico.
- 5.
2. Procedimiento para la obtención de sales de ácidos grasos y tetraciclinas, según la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de hacer reaccionar la tetraciclina elegida, en forma de base libre, con el ácido graso elegido, igualmente en forma de ácido libre, en un disolvente adecuado y en presencia o no de un o unos antioxidantes.
- 10.
3. Procedimiento para la obtención de sales de ácidos grasos y tetraciclinas, según la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que la sal de ácido graso empleado es un palmitato de metal alcalino-térreo.
- 15.
4. Procedimiento para la obtención de sales de ácidos grasos y tetraciclinas, según la reivindicación 2, caracterizado por el hecho de que el ácido graso elegido es el ácido palmítico.
- 20.
5. Procedimiento para la obtención de sales de ácidos grasos y tetraciclinas.

Todo ello según queda descrito y reivindicado



21

en la presente memoria descriptiva que consta de siete
hojas foliadas escritas a máquina por una sola cara.

Barcelona, 21 de octubre de 1.968

LABORATORIO MARTIN CUATRECA-
SAS, S.A.

p.a.