



**PATENTE DE INTRODUCCION**

Concedido al Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.

47) FECHA DE PUBLICIDAD	51) CLASIFICACION INTERNACIONAL C07C 103/19 // A61K 31/16
-------------------------	--

54) TITULO DE LA INVENCIÓN  "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCIÓN DE TRIMETOXIBENZOATO DE TETRACICLINA TRIHIDRATO".
--

55) PATENTE EXTRANJERA U OTRA FUENTE DE INFORMACION  La firma O.T.I.-Officina Terapéutica Italiana de PARMA (Italia)
--

71) SOLICITANTE (S)  LABORATORIOS KIN, S. A.
--

DOMICILIO DEL SOLICITANTE  Barcelona, calle San Mario, 53-55
--

72) INVENTOR (ES)
-------------------

73) TITULAR (ES)
------------------

74) REPRESENTANTE  Don Ignacio PONTI GRAU
---

La presente invención se refiere a un procedimiento especialmente estudiado y concebido para la obtención de la sal; trimetoxibenzoato de la tetraciclina trihidrato con la utilización de la cual, sin dejar de obtener todas las cuali-  
5 dades propias de la tetraciclina, es posible eliminar algunos de los inconvenientes derivados del uso terapéutico de la misma.

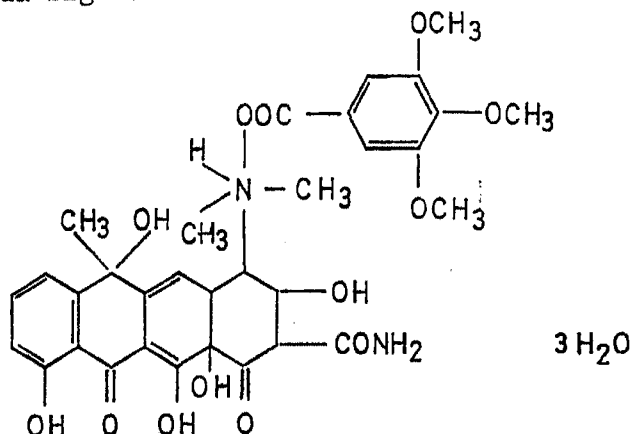
Es bien conocida y utilizada en la actualidad en la técnica farmacéutica, la tetraciclina y sus derivados, si bien  
10 todos los conocidos se caracterizan por su escasa estabilidad al ambiente y sabor amargo desagradable, lo que obliga en su aplicación terapéutica a formas farmacéuticas determinadas, todo ello aparte de que presentan también frecuentemente problemas de tolerancia gástrica, por parte de los enfermos.

Todos estos inconvenientes, como queda dicho, se solucionan con la utilización y aplicación del trimetoxibenzoato de tetraciclina, trihidrato el cual se ha demostrado que posee una mayor estabilidad, derivada de su escasa solubilidad en agua, siendo, por tanto, mucho más resistente a la acción hidrolítica de la humedad atmosférica. Además, y asimismo como derivación de la escasa solubilidad apuntada, queda  
20 eliminado también el sabor desagradable propio de la tetraciclina y sus derivados, lo que permite una aplicación mucho más cómodo y fácil, especialmente a pacientes con molestias gástricas a las tetraciclinas.  
25

Por otra parte, gracias a la realización del proceso objeto de la invención, es posible asociar a la acción antibiótica específica de la tetraciclina, las otras acciones

potenciales derivadas del ácido trimetoxibenzoico, del cual son conocidos sus efectos antiinflamatorios.

El trimetoxibenzoato de tetraciclina obtenido mediante el proceso objeto de la invención responde a la fórmula desarrollada siguiente:



y se presenta en forma de un polvo cristalino, de color amarillo, prácticamente inodoro e insípido, casi insoluble en agua, pero soluble en alcohol etílico y muy soluble en alcohol metílico, peso molecular 710,6 y punto de fusión entre 146 y 147°C.

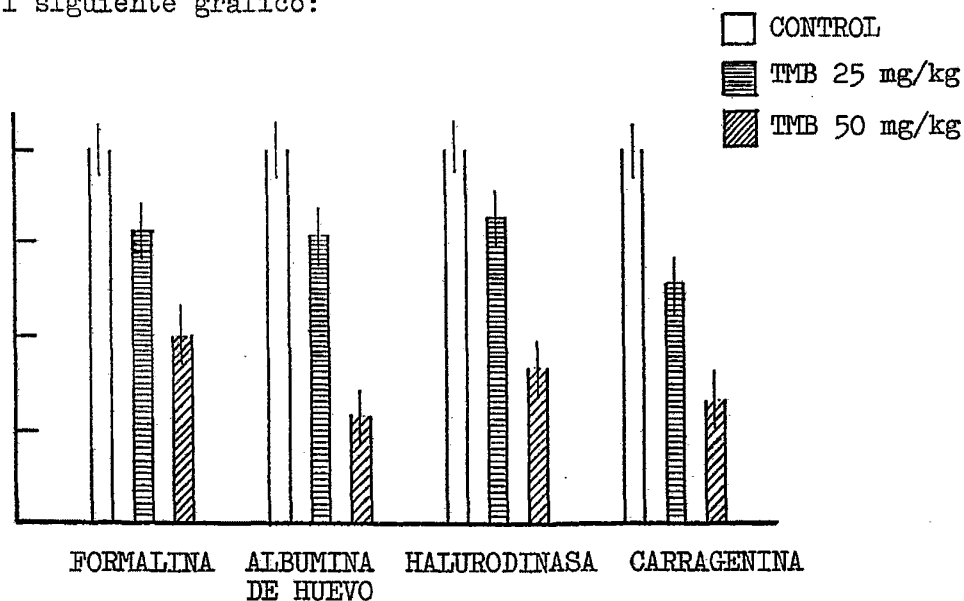
Las experiencias bacteriológicas llevadas a cabo comparando la concentración mínima inhibidora del trimetoxibenzoato de tetraciclina trihidrato (TMBT) con el patrón normal del grupo de las tetraciclinas, el clorhidrato de tetraciclina ClHT, arrojan los siguientes resultados:

	GÉRMENES	TMBT	ClHT
	Staphylococcus aureus	0,1 mcg/ml	1 mcg/ml
	Streptococcus pyogenes	1 "	2 "
	Escherichia coli	1 "	8 "
20	Klebsiella pneumoniae	4 "	30 "

De este cuadro comparativo se deduce claramente una mayor potencia antibacteriana, que en un estudio comparativo más amplio se ha establecido en una relación TMBT/CLHT = 1,4/1.

En general, el espectro de acción no difiere de las comunes tetraciclinas y es activo, por lo tanto, en las infecciones producidas por cocos, bacilos, espirilos, y algunos micetos y protozoos.

Se ha demostrado que posee igualmente una acción antiinflamatoria eficaz. Los estudios del efecto antiflogístico del TMBT mediante el test del edema de la pata de ratón, provocando éste con los agentes flogógenos formalina, albúmina de huevo, hialurodinasa y carragenina, y comparando el patrón de inflamación provocado con dichos agentes con el obtenido tras administrar dosis protectoras de TMBT de 25 y 50 mg/kg intraperitonealmente, se obtienen los resultados que muestra el siguiente gráfico:



A la vista del mismo, es de destacar la acción anti-flogística general e inespecífica del producto, dado que es similar, para los cuatro agentes flogógenos, cuyo mecanismo patogénico de inflamación es distinto. El trimetoxibenzoato de tetraciclina posee, pues, una acción eficaz sobre inflamaciones de variada etiología (traumática, bacteriana, alérgica, etc.).

De acuerdo con la invención, el procedimiento objeto de la misma consiste esencialmente en preparar por un lado una solución de clorhidrato de tetraciclina y, por otra parte, una solución acuosa de 3,4,5 trimetoxibenzoato sódico, haciendo reaccionar ambas soluciones en cantidades estequiométricas, hasta obtener un precipitado, tras de lo cual se pasa a filtrar dicho precipitado y, finalmente, a secarlo hasta obtener un peso constante.

Para mejor comprensión de lo expuesto, se describe a continuación, sin carácter limitativo alguno, un ejemplo práctico de realización del procedimiento descrito.

Se prepara por un lado una solución de 3.000 g de clorhidrato de tetraciclina disueltos en 30 l de agua, a temperatura ambiente.

Por otro lado se prepara otra solución compuesta por 1320 g de ácido 3,4,5 trimetoxibenzoico, en solución de hidrato sódico en 15 l de agua.

La segunda solución es añadida a la primera gota a gota y con agitación, prosiguiendo luego la agitación durante cuatro horas, hasta formación del precipitado, que se lava varias veces con agua destilada y se seca finalmente en estufa

con circulación de aire a  $40^{\circ}\text{C}$ , hasta conseguir en aquel precipitado un peso constante.

El rendimiento obtenido es de un 97% del teórico.

5 Se comprende que serán independientes del objeto de la invención los aparatos o dispositivos utilizados para la puesta en práctica del procedimiento descrito, aplicaciones posteriores del producto obtenido y, en general, todos cuantos detalles accesorios puedan presentarse, siempre que no alteren cambien o modifiquen su esencialidad.

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

1. Procedimiento para la obtención de trimetoxi-  
benzoato de tetraciclina trihidrato, que consiste esencial-  
mente en partir de dos soluciones, una acuosa de 3,4,5 trime-  
toxibenzoato sódico y otra asimismo acuosa de clorhidrato de  
5 tetraciclina, haciendo reaccionar ambas soluciones en propor-  
ciones estequiométricas, hasta obtención de un precipitado,  
el cual es filtrado o centrifugado a continuación y luego se-  
cado totalmente, hasta obtención de un peso constante.

2. Procedimiento para la obtención de trimetoxi-  
10 benzoato de tetraciclina trihidrato, según la reivindicación  
anterior, que se caracteriza por el hecho de que la reacción  
entre las dos soluciones de base se lleva a cabo ventajosamen-  
te añadiendo la de 3,4,5 trimetoxibenzoato sódico en la de  
clorhidrato de tetraciclina, gota a gota y mediante agitación  
15 constante, agitación que se prosigue luego de efectuada la a-  
dición, hasta obtención del precipitado.

3. Procedimiento para la obtención de trimetoxi-  
benzoato de tetraciclina trihidrato.

La presente memoria consta de siete hojas foliadas.

Barcelona, 11 de septiembre de 1979

LABORATORIOS KIN, S. A.

p.a.

