

179705

179705

MEMORIA DESCRIPTIVA

SHARP & DOHME, Incorporated.- PHILADELPHIA

179705

PATENTE DE INVENCION

por 20 años



179705

para "Un procedimiento para la obtención de preparaciones para ser usadas en la terapia antibacteriana" - - - - -

a favor de: SHARP & DOHME, Incorporated, de nacionalidad norteamericana, domiciliada en: 640, North Broad Street, PHILADELPHIA (Pennsylvania, Estados Unidos de América del Norte).

MEMORIA DESCRIPTIVA

Esta invención se refiere a adyutores para ser usados en conjunción con la administración de penicilina, con el fin de proporcionar un aumento en la concentración de penicilina en el plasma sanguíneo, con un nivel dado de dosificación de penicilina, de ese modo permitiendo el empleo de cantidades más pequeñas de penicilina para proporcionar un nivel sanguíneo dado, o la provisión de niveles muy elevados de penicilina en la sangre, o que permita la administración menos frecuente de penicilina a la vez que mantiene un nivel de penicilina en la sangre, apropiado para fines bactericidas o bacteriostáticos. La invención comprende los adyutores, algunos de los cuales son compuestos químicos nuevos y otros no, y también incluye el procedimiento que abarca su empleo, en conjunción con la penicilina.

En la actualidad, la penicilina es un agente terapéutico bien establecido, usado en el tratamiento de varias infecciones bacterianas, en particular la infección de la coccobacteria. Para uso interno es usualmente administrado intravenosamente o intramuscularmente, o por la vía bucal. Cuando se requieren altos niveles sanguíneos, como en el tratamiento de infecciones agudas como endocarditis bacteriana sub-aguda, o cuando se desee establecer rápidamente un alto nivel sanguíneo, se utiliza la administración intravenosa, y a veces, la administración por venoclisis continua. frecuentemente la administración es por medio de una inyección intramuscular, en cuyo caso, para mantener nive-



les sanguíneos adecuados para fines terapéuticos, corrientemente se aplican las inyecciones a intervalos de tres a cuatro horas, cuando el menstruo es acuoso y a intervalos menos frecuentes cuando el menstruo es oleaginoso. También se usa la administración por la vía bucal en grado considerable, pero en ese caso, se requieren dosis de alrededor de cuatro veces las que se requieren por medio de la inyección intramuscular, para establecer niveles comparables de la sangre, y se requiere la administración casi con la misma frecuencia, siendo por ello el costo substancialmente mayor.

La causa principal de las dificultades que se encuentran al tratar de mantener niveles adecuados o elevados de penicilina en la sangre, es consecuencia de la excreción rápida de la penicilina por los riñones. La penicilina es retirada de la corriente sanguínea, en el riñón, no solo por la filtración glomerular sino además por excreción selectiva por los túbulos renales, y su separación de la corriente sanguínea al pasar la sangre a través del sistema renal es casi cuantitativo. Por esta razón, la administración frecuente es necesaria para mantener una cantidad mensurable de penicilina en la corriente sanguínea, y cuando se requiere un alto nivel sanguíneo, se hace necesario usar dosis enormes y administrar la penicilina por venoclisis continua. Así, para mantener niveles sanguíneos en el orden de 10 o 20 unidades de penicilina por cc. de plasma podrá ser necesario la administración de mas de 10.000.000 de unidades por día de penicilina, y aún con la administración a ese régimen, no es posible obtener niveles sanguíneos tan elevados como los que se desea en muchos casos, sin usar agentes accesorios, a los que se hará referencia. El mantenimiento de niveles elevados de penicilina en la sangre es importante, en muchos casos, debido a que, si también concentraciones relativamente bajas, por ejemplo, de



179705

0.06 unidades por cc. son extremadamente eficaces en muchos casos, en otros, donde, por ejemplo, los organismos son resistentes a la penicilina, se requieren concentraciones mucho mas elevadas para combatir los organismos, y la provisión de una concentración elevada de penicilina en la corriente sanguínea permite el tratamiento de infecciones que son resistentes a la penicilina en bajas concentraciones, - que se obtienen cuando es administrada por la via bucal o - por inyección intramuscular, como en el caso del organismo que ocasiona la endocarditis bacteriana sub-aguda, el streptococcus viridans.

El problema que se presenta con la eliminación rápida de la penicilina ha sido reconocido, y se han hecho varias proposiciones para vencerlo. Una tal proposición comprende de la administración de penicilina en suspensión en un material oleaginoso, por ejemplo, aceite de frijoles de soya u otro aceite graso, o una mezcla de un tal aceite con cera de abeja, administrándose la mezcla por inyección intramuscular. El material oleaginoso es absorbido mucho menos rápidamente que un material acuoso inyectado en forma similar, y por lo tanto, la penicilina es diseminada en la corriente sanguínea más lentamente y una parte de la penicilina permanece en la corriente sanguínea durante un período mayor de tiempo que cuando se utiliza un menbruo -- acuoso. Aún cuando esta proposición es eficaz para prolongar el intervalo de tiempo entre las inyecciones, presenta la desventaja de que la penicilina sin embargo, se excreta casi cuantitativamente de la sangre que pasa a través del sistema renal, y por lo tanto no permite el mantenimiento de niveles sanguíneos elevados, ni tampoco permite el empleo de cantidades más pequeñas de penicilina para establecer un nivel sanguíneo dado; siendo el efecto meramente el de permitir la inyección de una cantidad muy grande de penicilina de una sola vez y el de proporcionar la absorción más



lenta y más prolongada en la corriente sanguínea.

La penicilina es eliminada por los riñones, por filtración glomerular y también por excreción a través de los túbulos, y aparentemente no es re-absorbida por los túbulos. Con un riñón que funciona normalmente, alrededor de un 19% de un cristalóide, tal como la penicilina o cualesquiera otros de los materiales cristalóides en el agua del plasma, es retirado de la sangre que circula a través del sistema renal, por los glomérulos. Se considera esta separación como de la naturaleza de una filtración, en el que el agua del plasma y sus sustancias disueltas, son separadas por los glomérulos y trasladados a los túbulos. La mayor parte del agua separada por esta filtración glomerular y los cristalóides disueltos en ella, son devueltos a la corriente sanguínea por re-absorción, durante el pasaje de la sustancia filtrada a través del lumen del túbulo, para mantener la economía fisiológica del sistema, pero ciertos materiales, de los cuales la penicilina es uno de ellos, no son re-absorbidos en esa forma, y por lo tanto, cualquier penicilina que sea separada por filtración glomerular, es excretada. Las células epiteliales de los túbulos también sirven para separar ciertos materiales de la corriente sanguínea así como para re-absorber selectivamente sustancias de material filtrado glomerular y para devolverlos a la corriente sanguínea. Se presume que los materiales que han sido así excretados por los túbulos, no son re-absorbidos. El grado que alcanza la excreción tubular difiere con diversos materiales. Parece que la penicilina es excretada casi cuantitativamente de la sangre, por las células epiteliales de los túbulos, por lo menos en las concentraciones de plasma que han sido examinadas, El resultado de esto es que el grado de excreción de la penicilina de la corriente sanguínea es aproximadamente cinco veces el grado de excreción de los materiales que son excretados



per la filtración glomerular por si sola; la excreción tubular dá cuenta de alrededor del 80 (81)% y los glomérulos, alrededor del 20 (19)%; y substancialmente toda la penicilina en la sangre que pasa a través del sistema renal es -
5 separada en una sola circulación a través de los riñones. Es por esta razón que es necesario administrar frecuentemente la penicilina para mantener cualquier concentración mensurable en la corriente sanguínea, y administrarla en -
cantidades extraordinariamente grandes, cuando se desee --
10 mantener un nivel sanguíneo en exceso de alrededor de una unidad por cc.

Se cree que la separación de la penicilina y otros --
cristaloides de la corriente sanguínea por los glomérulos es un fenómeno físico que encierra la simple filtración -
15 del agua del plasma y de sus elementos cristaloides disueltos en contraste con los materiales proteicos de la corriente sanguínea. Se cree que la excreción selectiva por los túbulos es un proceso metabólico, en el que las células epi -
teliales de los túbulos funcionan fisiológicamente para se -
20 parar la penicilina del plasma y para transportarla a la --
substancia filtrada en el túbulo.

La segunda proposición que se ha hecho para proveer lo necesario en cuanto a la reducción del régimen de excreción de la penicilina, ha sido el de utilizar, en conjunción con
25 la penicilina, un material, el cual, al igual que la penicilina, es excretado selectivamente por los túbulos, con la idea de que al imponer una carga suficiente sobre el mecanismo de excreción de los túbulos, éste no podrá actuar para separar de la corriente sanguínea, toda la penicilina y
30 todo el agente agregado, de modo que se reducirá la separación de la penicilina. Haciendo suficientemente grande la razón entre el agente agregado y la penicilina, esta idea provee lo necesario para una reducción substancial en el -
régimen de excreción de la penicilina por los túbulos, y



de este modo, retarda la separación de la penicilina hasta un grado substancial. Se han propuesto o usado con tal fin, diversos agentes que son separados por la excreción tubular, incluyendo "diodrast" y ácido hipúrico, o derivados o pre-
5 cursores de ellos, y su empleo ha dado por resultado una reducción del régimen de la penicilina excretada y ha proporcionado concentraciones mas elevadas de plasma o mayor duración de la acción producida por una dosis dada de penicilina. Sin embargo no parece ser que tales agentes ofrezcan
10 una solución al problema de valor de absorción excepto en casos extremos, ya que, siendo el régimen de la excreción de la penicilina un reflejo del grado de sobrecarga de los túbulos con materiales que ellos tienden a separar de la sangre, se hace necesario mantener una concentración muy elevada del agente en la corriente sanguínea, con el fin de ofrecer una razón de partición favorable entre el agente y la --
15 penicilina, y además, debido a que los mismos agentes son rápidamente separados de la corriente sanguínea, se hace necesario administrarlos en mayores cantidades para mantener las concentraciones elevadas necesarias de plasma. Así, mientras
20 el ácido p-aminohipúrico es eficaz para reducir el régimen de excreción de la penicilina, su concentración inicial, en la que se puede observar un efecto inhibitorio, es algo mayor de 10 mg. por 100 cc. y solamente se puede obtener una
25 inhibición substancial de la excreción tubular de la penicilina con concentraciones de plasma de 40 a 60 mg. por 100 cc. Para mantener tales niveles, en vista de la excreción rápida del material, se hace necesario usar 130 a 250 gramos de material por día, por inyección intravenosa. Con
30 materiales tales como "diodrast" y ácido p-aminohipúrico, la cantidad de ellos que debe ser introducida en la corriente sanguínea es tan grande, debido a las concentraciones -- elevadas de plasma requeridas y al elevado régimen de excreción que encierra, que se requiere la administración --



intravenosa; no siendo los materiales bien absorbidos por el sistema gastro-intestinal.

5 Se basa la presente invención sobre el descubrimiento de que la separación de la penicilina de la corriente sanguínea por los túbulos de los riñones puede ser detenida - de una manera efectiva por adyutores solubles en el plasma sanguíneo, y que obran, cuando son puestos en contacto con los túbulos por la corriente sanguínea, para impedir su acción normal de separar la penicilina de la corriente sanguínea, sin que ellos mismos sean excretados en un grado substancial por los túbulos. La acción de los agentes bloqueadores parece que encierra una ingerencia del funcionamiento normal del mecanismo transportador de las células epiteliales de los túbulos, en tal forma que ellos no actúan para 10 separar la penicilina de la corriente sanguínea. Los adyutores en si no son excretados a un grado substancial por los túbulos, y la prueba disponible indica que esos adyutores, al ponerse en contacto con las células de los túbulos, bloquean su acción por ingerencia de su funcionamiento normal y no impiden la excreción de la penicilina en competencia con la penicilina que se encuentra dentro de la capacidad funcional tubular, Así, los adyutores resultan eficaces en la eliminación o en la reducción muy radical de la excreción tubular de la penicilina en concentraciones de plasma alrededor de 10 mg. por 100 cc. que es alrededor del 20 valor inicial para agentes tales como el ácido p-aminohipúrico que impiden la excreción tubular de la penicilina, en competencia por la capacidad disponible de excreción tubular. Un adyutor altamente eficaz reducirá hasta casi cero la excreción de penicilina por los túbulos, a una concentración de plasma sanguíneo de alrededor de 10 mg. por 100 cc, de modo que la eliminación real de penicilina de la corriente sanguí-

25

30



nea es substancialmente la que resulta de la filtración glomerular, es decir, alrededor de un quinto del régimen normal (no contando con la ligazón del plasma).

Los adyutores pueden ser administrados por la vía bucal, en cuyo caso es necesario que sean razonablemente bien absorbidos por el sistema gastro-intestinal, por vía intravenosa, como en una solución acuosa, y si son suficientemente solubles en agua, por la vía intramuscular. Este último método no ha probado aún ser deseable con una sola inyección del material, por que, en general, no resulta aconsejable administrar mas de 2 cc. en cada inyección, y las cantidades de adyutores deseables para ser usadas, es decir, 8 a 16 gramos por día, son tales que hacen impracticable la inyección por esa vía; sin embargo, para inyecciones intramusculares o clisis subcutanea continuas los compuestos resultan aptos.

En general, con esos adyutores, resulta adecuado la administración por vía bucal a un régimen de 8 a 16 gramos por día, que bien se puede comparar con las dosis de sulfonamidas comunmente usadas, para contener el régimen de excreción de la penicilina hasta un grado tal que el nivel sanguíneo con una dosis dada de penicilina administrada por la vía bucal o intramuscularmente, en solución acuosa, aumentará hasta cuatro veces el nivel obtenido sin el empleo del adyutor, y permitirá, bien el empleo de una cantidad mucho menor de penicilina que proporcione un nivel sanguíneo dado, por ejemplo, que permita que la desificación de penicilina sea de alrededor de una cuarta parte de la usada corrientemente, o que permita la provisión de niveles de penicilina en la sangre varias veces tan grande como los que se obtienen con la administración de penicilina por las vías corrientemente utilizadas en la actualidad.

Que sepamos, somos los primeros en haber descubierto



el hecho de que la excreción de penicilina por los túbulos renales puede ser contenida eficazmente por medio de la -- administración de adjutores, los cuales sirven, no para -- cargar el mecanismo transportador de los túbulos hasta el

5 grado que, debido a la sobre-carga, resulta incapaz de excretar la penicilina cuantitativamente, sino por la ingerencia con el funcionamiento normal de los túbulos, de modo que los túbulos no eliminen de la corriente sanguínea, -- la penicilina ni los adjutores que se encuentran en la sangre que baña el epitelio de los túbulos; y el término "agente

10 contenedor" según se usa en la presente memoria y reivindicaciones, se utiliza para designar esos adjutores y para diferenciarlos de aquellos otros materiales, tales como el ácido p-aminohipúrico, que actúan para impedir la excre-

15 ción de materiales, tales como la penicilina, que son excretados por los túbulos, al recargar el mecanismo transportador de los túbulos hasta o más allá de su capacidad funcional máxima.

Los adjutores de la invención pueden ser administrados, mezclados con la penicilina, o separados de ella. Así, cuando se destina la penicilina a administración por la vía bucal, se pueden preparar tabletas que contienen el adjutor y la penicilina, y ambos materiales pueden ser administrados simultáneamente. Cuando la penicilina ha de ser administrada intravenosamente, el adjutor y la penicilina pueden

20 incluirse en una sola ampolla y ser disueltos en el menstuo, es decir, agua o salina, en el momento de usarse, y así administrarse. Corrientemente, cuando la penicilina ha de ser administrada intramuscularmente o subcutáneamente, no es --

25 deseable su administración en una mezola con el adjutor disuelto, debido a las limitaciones del tamaño de la inyección y al hecho de que la mayor parte de los adjutores no resultan suficientemente solubles en agua para disolverse en la --

30



179705

cantidad de líquido que puede ser usado, al menos que la administración sea por clisis continuas.

El adjutor y la penicilina pueden ser también administrados separadamente, administrándose la penicilina en cualesquiera de las formas corrientemente usadas hoy en día, es decir por la vía bucal o subcutanea o intravenosa; administrándose ventajosamente el adjutor por la vía bucal, en forma de tabletas, cápsulas o sus similares, aún cuando pueden ser administradas por vía subcutanea o intravenosa, si así se desea. En tales casos, resulta frecuentemente ventajoso administrar el adjutor antes de la penicilina, para establecer una concentración substancial del mismo en la sangre e impedir la excreción de la penicilina desde el primer momento. En cualquier caso, bien sea administrado el adjutor en mezcla o separadamente de la penicilina, la cantidad usada debe ser tal que proporcione una concentración de adjutor en la corriente sanguínea, que resulte adecuada para substancialmente contener el mecanismo de excreción de los túbulos. Se obtendrá el máximo efecto con la mayor parte de los adjuutores, con concentraciones de plasma sanguíneo de alrededor de 5 a 15 mg. por 100 cc., obtenibles a niveles de desificación de alrededor de 8 a 16 gramos por día, por la vía bucal, y algo menos, por vía intravenosa. La cantidad de penicilina a ser usada dependerá del nivel de penicilina en la sangre que se desee para la infección en particular a ser tratada, tomando en cuenta el hecho de que, cuando se utilicen los adjuutores de la invención, la cantidad necesaria para establecer un nivel sanguíneo dado, es mucho menor, en el orden de un cuarto de la cantidad que actualmente se requiere. Así, cuando la administración actuales a un régimen de 100,000 unidades cada 3 o 4 horas, el empleo de los adjuutores de la invención permitirán la administración de 20,000 a 30,000 unidades, a intervalos comparables de tiempo, o cantidades



aún mayores, a intervalos de tiempo mas largos; siendo la cantidad total usada en el orde un cuarto de la que se requiere en el presente. Cuando las exigencias diarias actuales para la administración por la via bucal, por ejemplo, sean de 25,000 unidades por tableta, el empleo de los adjutores permitirá que se obtengan resultados comparables, con alrededor de 6,000 a 8,000 unidades por tableta, con regímenes comparables de administración. De igual modo, - el empleo de los adjutores de la invención permiten el mantenimiento de altos niveles de penicilina en la sangre, -- por ejemplo, tan alto como 30 o 40 unidades por cc., a niveles de dosificación que resultan una fracción de aquellos utilizados actualmente, para obtener concentraciones extremadamente elevadas de nivel sanguineo, por ejemplo de --- 10.000,000 o mas unidades por día, que se emplean en el -- tratamiento de la endocarditis bacteriana sub-aguda.

Los requisitos de un adjutor dentro del alcance de la invención, son que resultan relativamente no tóxico y que, al ser introducidos en la corriente sanguinea, actúan para contener la excreción tubular de la penicilina sin ingerencia substancial en la filtración glomerular normal o la re-absorción tubular. Es altamente deseable que el agente sea bien absorbido en el sistema gastro-intestinal, para permitir administración por la via bucal a niveles razonables de dosificación. Se encuentran disponibles dentro de un amplio campo agentes que actúan como se ha expuesto, o que han sido creados. Entre los materiales que hemos encontrado que resultan adjutores especialmente eficaces y que están comprendidos en la invención, se encuentran:

1. 1-p-carboxifenilsulfonamido-n-pentano
2. ácido p-bencilsulfonamido-benzoico
3. ácido p-fenetilsulfonamido-benzoico
4. 4-acetilamino-4'-carboxibencenosulfonanilida
5. N-p-carboxifenil-bencenosulfonamida



6. 4-hidroxi-4'-carboxibencenosulfonanilida.

Todos estos materiales combinan con gran efectividad para bloquear el mecanismo transportador de penicilina de los túbulos de los riñones, con absorción adecuada por el sistema gastro-intestinal y baja toxicidad, y todos reducen de una manera efectiva la excreción tubular de la penicilina a niveles sanguíneos que se encuentran alrededor de 10 mg. por 100 cc., correspondiendo a dosificaciones por la vía bucal del orden de 12 gramos por día.

10 Otros ejemplos de adyutores de la invención comprenden:

7. ácido o-(p-aminofenilsulfonamido)-benzoico

8. p-carboxifenilsulfonamido-fenilo-metano.

9. ácido m-bencilsulfonamido-benzoico

10. 2-bencilsulfonamido-4-carboxi-tiazole

15 11. fenilo-p-carboxifenilcarbamida

12. p-carboxi-difenilo

13. éter bencilo p-carboxifenilo

14. 4-amino-4'-carboxibencenosulfonanilida

15. 3-amino-4'-carboxibencenosulfonanilida

20 16. 2-amino-4'-carboxibencenosulfonanilida

17. N-sulfanilil-N-metile-p-carboxi-anilina

18. p-carboxifenilsulfonamido p-aminofenilo-metano

19. ácido p-(m-aminobencilsulfonamido)-benzoico

20. ácido p-heptilsulfonamido-benzoico

25 21. sulfona p-aminofenilo p-carboxifenilo

22. sulfona p-carboxifenilo fenilo

23. cetona p-aminofenilo p-carboxifenilo

24. éter p-aminofenilo p-carboxifenilo

25. p-aminobenz-o-carboxifenil-amido

30 26. fenilacetamida-N-(p-carboxifenilo); y

27. Amina p-carboxifenilo α -tolilo.

De los compuestos dados anteriormente como ejemplos de adyutores que abarca la invención, los que llevan los números 4, 5, 7, 11, 12, 13, 14, 22, 23, y 24 se describen



en la literatura y por lo tanto es innecesario la descripción de su preparación.

La preparación de los compuestos dados como ejemplos anteriormente y que no se encuentran descritos en la literatura, es como sigue:

1. 1-p-carboxifenilsulfonamido-n-pentano: Se añadieron en porciones 15.47 g. de cloruro 4-carboxibencenosulfonilo, con agitación, a una solución helada de 18.27 g. de n-amilamina en 200 cc. de acetona reactiva. Se concentró la mezcla hasta alrededor de 40 cc. en un baño a vapor y se diluyó con agua fría. El aceite que se separó fue trabajado cabalmente con ácido clorhídrico diluido y se depuró el sólido pardo resultante. El producto fue disuelto en bicarbonato de sodio acuoso en exceso y un pequeño residuo insoluble fue filtrado y descartado. Después de la precipitación con ácido, el producto, 1-p-carboxifenilsulfonamido-n-pentano fue re-cristalizado en alcohol al 50%, después de ser tratado con carbón vegetal.

2. ácido p-bencilsulfonamido-benzoico: A 132 g. de benzoato de etilo p-amino, disueltos en 225 cc. de piridina anhidra se agregaron 152 g. de cloruro de bencil sulfonilo, en pequeñas porciones. Puesto que la reacción es altamente exotérmica, se utilizó un enfriamiento intermitente, para mantener la temperatura por debajo de 35 grados C. Se permitió que la solución quedase en reposo durante la noche, a la temperatura del ambiente. (En lugar de esto, algunas partidas de este producto han sido calentadas durante una hora sobre un baño a vapor). Se diluyó la solución de piridina en 200 cc. de alcohol y se acidificó con 180 cc. de ácido clorhídrico concentrado, con enfriamiento y agitación. La congelación en el refrigerador durante 1-2 horas hizo que el producto, benzoato de etilo p-bencilsulfonamido, se separase totalmente por cristalización. Fue filtrado y lavado con agua. El producto húmedo fue, y pue-



de generalmente ser usado en la siguiente fase. Se disolvió el benzoato de etilo p-bencilsulfonamido en bruto en un litro de hidróxido de sodio al 5% y se calentó en un baño a vapor durante una hora. En algunas partidas, una
5 pequeña cantidad de material puede ser insoluble en el álcali. Se añadieron 10 gramos de carbón descolorante "Darco" y se filtró la solución. La adición de 150 cc. de alcohol y la acidificación con ácido acético produjo ácido benzoico p-bencilsulfonamido cristalino. El producto fué
10 disuelto de nuevo en álcali diluido y tratado de nuevo con 10-15 g. de "Darco", y precipitado de nuevo con ácido acético.

Quando se usa m-aminobenzoato de metilo en lugar de p-aminobenzoato de etilo, se obtiene ácido m-bencilsulfonamido-benzoico.
15

El empleo de otros cloruros sulfonilos en la reacción con el p-aminobenzoato de etilo produjo otro de los compuestos, específicamente, el empleo de cloruro de n-heptilsulfonilo dió ácido p-heptilsulfonamido-benzoico, y el
20 cloruro de β - feniletilosulfonilo dió ácido p-fen-etil-sulfonamido-benzoico.

6. 4-hidroxi-4'-carboxibencenosulfonanilida: A una mezcla acuosa compuesta de 29 g. de ácido p-sulfonilamido-benzoico, 30 cc. de agua, 80 g. de hielo picado y 22 cc. de
25 ácido sulfúrico concentrado, se añadió lentamente una solución de 7 g. de nitrito de sodio en 20 cc. de agua, mientras se agitaba la mezcla. La suspensión espesa lentamente se fué haciendo más delgada, entonces se espesó y se volvió amarilla. Esta suspensión fué entonces agregada a una solución hirviente de 100 cc. de ácido sulfúrico concentrado
30 y 75 cc. de agua. Cuando la adición fué completa, se hirvió la mezcla durante 5 minutos. Después de enfriarla, se separó por filtración el 4-hidroxi-4'-carboxibencenosulfonanilida y se purificó por cristalización en alcohol dilui-



de or en agua, utilizando carbón descolorante para eliminar las impurezas coloradas.

8. p-carboxifenilsulfonamido fenil-metano: Se disolvieron 19.1 g. de bencilamina en 80 cc. de piridina seca y se agregaron en porciones 30 g. de cloruro de 4-cianobencenosulfonilo, con agitación. Se desarrolló calor considerable durante la adición y la mezcla fué finalmente calentada suavemente sobre una plancha caliente, durante 45 minutos. Después de permanecer en reposo durante la noche, se vertió la mezcla en 500 cc. de ácido clorhídrico diluido y el precipitado aceitoso que se formó fué trabajado hasta que se solidificó. Entonces se filtró, se lavó y se secó el N-bencil-4-cianobencenosulfonamida. Se pusieron en suspensión 30 g. de ese material en 350 cc. de alcohol anhidro parcialmente saturado con HCl seco. La mezcla fué calentada suavemente en un condensador de reflujo durante una hora, mientras se hacia burbujear en la mezcla un chorro constante de HCl seco. La solución estaba completa. Se separó el alcohol bajo presión reducida y se disolvió el residuo en 200 cc. de una solución de hidróxido de sodio al 10%. La solución fué tratada con carbón vegetal y el producto se precipitó por acidificación con ácido clorhídrico, dando un N-bencil-4-carbamilbenceno-sulfonamida. Se disolvieron 29 g. de ese producto en 250 cc. de NaOH al 10% y la solución fué calentada suavemente en un condensador de reflujo durante una hora y cuarto, en cuyo tiempo se desarrolló gas amoníaco. La solución caliente fué tratada con carbón vegetal, enfriada y acidificada con ácido clorhídrico, dando un fenil-metano-p-carboxifenilsulfonamida, el cual fué filtrado, lavado y secado. Se llevó a cabo la purificación por medio de la precipitación en una solución de bicarbonato de sodio con ácido clorhídrico, y la recristalización, en soluciones de alcohol anhidro al 75%;

10. 2-bencilsulfonamido-4-carboxi-tiazole: Se agrega-



ron en porciones, con agitación, 18 g. de cloruro de bencil-
sulfonilo a una solución de 12.12 g. de 2-amino-4-carboxiti-
azole, en 80 cc. de piridina. La solución se coloró y se
desarrolló calor considerable. Se añadió la mezcla a 300 cc.
5 de agua y hielo y se añadió ácido clorhídrico concentrado
hasta que la mezcla se acidificó hasta el rojo congo. Se he-
ló la mezalay el precipitado de aceite de 2-bencilsulfo -
namido-4-carboxiti-azole fué separado por decantación y
trabajado con ácido clorhídrico diluido frío; 20 g. de es-
10 te material fueron disueltos en 110 cc. de hidróxido de so-
dio al 10% y calentados suavemente. Después de permanecer
en reposo durante media hora, la solución fué tratada con
carbón vegetal y el producto 2-bencilsulfonamido-4-carboxi-
tiazole, fué precipitado con exceso de ácido clorhídrico,
15 filtrado ^{, lavado} y secado. Se encontró que este material era una -
sal de sodio y se calentó en ácido clorhídrico diluido pa-
ra que diese el ácido libre.

15. 3-amino-4'-carboxibencenosulfonamida: Se agre-
garon lentamente 25 g. de cloruro de m-nitrobencenosulfonilo
20 a una solución de 13.7 g. de ácido p-aminobenzoico en 50 cc.
de piridina seca. Durante la adición del cloruro sulfonilo
la mezcla de la reacción se calentó bastante. Después de -
permanecer en reposo a la temperatura del ambiente durante
varios días, toda la mezcla de la reacción fué vertida en
25 agua y se añadió un exceso de ácido clorhídrico. El ácido
benzoico-p-(m-nitrobencenosulfonamido) fué separado por -
filtración y purificado, disolviéndolo en hidróxido de so-
dio diluido o una solución de bicarbonato de sodio, y pre-
cipitado de nuevo con ácido. Este nitro-compuesto fué re-
30 ducido, poniéndolo en suspensión en 300 cc. de alcohol con-
teniendo 1.5 g. de cloruro de hidrógeno seco y 1.0 g. de
un catalizador de paladio-carbón vegetal al 10%, y agitado
en una atmósfera de hidrógeno. El catalizador fué retirado
y el alcohol, evaporado, bajo presión reducida. El residuo



fué absorbido en agua caliente, se filtró la solución y el 3-amino-4'-carboxibencenosulfonanilida se precipitó ajustando la solución al punto extremo del rojo congo. fué purificada por re-cristalización en alcohol.

5 16. 2-amino-4'-carboxibencenosulfonanilida: Se añadieron lentamente 22. g. de cloruro de o-nitrobencenosulfonilo a una solución de 16.7^{gramos} de p-aminobenzoato de etilo en 75 cc. de piridina. Después de permanecer en reposo durante la noche a la temperatura del ambiente, se vertió la mezcla de la
10 reacción en 200 cc de agua conteniendo 25 cc. de ácido clorhídrico concentrado, y el benzoato de etilo p-(o-nitrobencenosulfonamido) en bruto, fué re-cristalizado en alcohol al 80%. Este éster fué hidrolizado, calentando una solución del
15 mismo en hidróxido de sodio al 5%, durante 30 minutos. Después de descolorada con carbón vegetal se hizo ácida la solución y el ácido benzoico p-(nitrobencenosulfonamido) que se separó, fué re-cristalizado en alcohol al 90%. El ácido fué reducido catalíticamente en una mezcla de dioxano-agua, usando un catalizador de paladio-carbón vegetal, para pro-
20 ducir 2-amino-4'-carboxibencenosulfonanilida, que fué purificada por cristalización en alcohol al 50%.

 17. N-sulfanilil-N-metilo-p-carboxi-anilina: Se condensó ácido p-metil-aminobenzoico con cloruro de acetilaminobencenosulfanililo en una solución de hidróxido de sodio --
25 diluido y el derivado acetilo en bruto se precipitó por acidificación. El compuesto acetilo fué entonces sometido a hidrolisis alcalina, y se obtuvo N-sulfanilil-N-metilo-p-carboxi-anilina por acidificación cuidadosa hasta el punto extremo del rojo congo. Fué purificado por re-cristalización en alcohol diluido.
30

 18. p-carboxifenilsulfonamido-p-aminofenil-metano: Se agregaron en porciones 23 g. de cloruro de 4-carboxibencenosulfonilo, con agitación, a una solución de 39.5 g. de p-nitrobencilamina en 200 cc. de acetona reactiva. Se desa-



rrolló calor considerable y comenzó a formarse un precipita-
do amarillo. Se dejó la mezcla en reposo durante la noche.
Se filtró el sólido y la materia filtrada fué evaporada has-
ta secarla, bajo presión reducida, para dejar un sólido pegajo-
5 so. Las dos partidas del material sólido fueron tratadas se-
paradamente con agua y las porciones insolubles fueron fil-
tradas, lavadas y secadas. Estas fueron combinadas y suspen-
didas en 400 cc. de agua y se agregó 20% de hidróxido de sodio
en tanto que resultaba solución. La mezcla fué filtrada y
10 descartado el material insoluble. La substancia filtrada fué
tratada con carbón vegetal y el N-(p-nitrobencil)-4-carboxi-
benceno-sulfonilamida se precipitó con ácido clorhídrico.
Esta fué disuelta en bicarbonato de sodio acuoso y una pe-
queña fracción insoluble fué filtrada y descartada. El produc-
15 to fué recuperado por acidificación después del tratamiento
con carbón vegetal. Entonces 19 g. de este producto fueron
dissueltos en 400 cc. metilo "Cellosolve" y se añadieron --
50 cc. de una solución de alcohol isopropilo de cloruro de
hidrógeno (conteniendo 0.06 g. de HCl/cc), junto con 3.5 g.
20 de un catalizador paladio-carbón vegetal. La mezcla fué so-
metida a hidrogenación a la presión atmosférica. La reduc-
ción fué suave con excepción del retraso cuando se precipi-
taba el hidrocioruro del producto. La cantidad teórica de
hidrógeno fué absorbida. Se retiró el metilo "Cellosolve"
25 bajo presión reducida y en baño de maria^{caliente}. Se agregó agua
al residuo é hidróxido de sodio diluido, para disolver el
producto. Se separó por filtración el catalizador y la subs-
tancia filtrada se hizo ligeramente ácida hasta el rojo --
congo, y se enfrió. El producto p-carboxifenilsulfonamido-
30 p-aminofenil-metano fué filtrado, lavado y secado, y puri-
ficado, disolviéndolo en un litro de metilo "Cellosolve"
hirviente, que contenía alrededor de 5% de agua. La solu-
ción caliente fué tratada con carbón vegetal y calentada
de nuevo hasta la embullición. Mientras hervía, fué diluida



en un litro de agua caliente y se permitió que cristalizase el producto.

5 19. ácido p-(m-aminobencilsulfonamido)-benzoico: Se trató cloruro de m-Nitrobencilo con tiosulfato de sodio y el producto de la reacción se trató con cloro, de acuerdo con el procedimiento general de la patente de los Estados Unidos número 2.293,971, para producir cloruro de m-Nitrobencilsulfonilo. A una solución de 16.5 g. de p-aminobenzoato de etilo en 30 cc. de piridina seca, se agregaron lentamente en porciones, 23 g. de cloruro de m-nitrobencilsulfonilo. Después de tres horas, se diluyó la mezcla de la reacción con 50 cc. de alcohol y se acidificó la solución con 30 cc. de ácido clorhídrico concentrado. El benzoato p-(m-nitrobencilsulfonamido) cristalino de etilo fué separado por filtración y re-cristalizado con metilo "Cellosolve". A una suspensión de 21.7 g. de este material en 200 cc. de metilo "Cellosolve" se agregaron 2 g. de un catalizador peladio-carbón vegetal y 15 cc. de ácido clorhídrico concentrado. Se agitó la mezcla en una atmósfera de hidrógeno hasta que la absorción del gas fué completa. Se separó el catalizador por filtración y se evaporó la substancia filtrada hasta secarla, bajo presión reducida. El residuo fué entonces disuelto en agua y neutralizada la solución. El benzoato p-(m-aminobencilsulfonamido) cristalino de etilo fué separado y re-cristalizado en alcohol. Se disolvieron 20 gramos de este material en -- una solución de hidróxido de sodio al 5% (125 cc) y la solución fué calentada durante 15 minutos. Después del tratamiento con carbón descolorante, se acidificó la solución con ácido acético y el ácido benzpico-p-(m-aminobencilsulfonamido) que se separó, fué re-cristalizado en alcohol.

21. p-aminofenil p-carboxifenil-sulfone: Se disolvieron 28 g. de p-nitrofenil p-tolilosulfone en 100 cc. de ácido acético glacial y se calentó la solución hasta casi el punto de ebullición. A esta solución caliente se agregó en



porciones una solución de 25 g. de óxido de cromo en 125 cc. de ácido acético glacial y 30 cc. de agua, a tal régimen que la solución se mantuvo en su punto de ebullición. Después - que se completó la adición, se hirvió la mezcla durante 2
5 horas. Se separó el ácido acético bajo presión reducida, se lavó el residuo con agua y finalmente se disolvió en una solución acuosa de dietanol amino. Se separó el material insoluble por filtración y se acidificó la sustancia filtrada con ácido clorhídrico. El ácido benzoico p-nitrobenzenosul-
10 fonilo que se precipitó fué re-cristalizado en metilo "Cellosolve", que contenía una pequeña cantidad de agua. Fué disuelto en metilo "Cellosolve" y reducido con hidrógeno, en presencia de un catalizador paladio-carbón vegetal. El catalizador y el solvente fueron separados y se lavó el re-
15 siduo con agua. Al re-cristalizar en alcohol, el residuo - produjo un p-aminofenil p-carboxifenil-sulfone puro.

25. p-aminobenz-o-carboxifenil-amido: Se disolvieron 49 g. de ácido antranílico en 500 cc. de hidróxido de sodio al 15% y se agregó lentamente una solución de acetona de 64
20 gramos de cloruro de p-nitrobenzofil, con agitación. La sal - de sodio que se precipitó fué separada por filtración y disuelta en 1500 cc. de agua. Se acidificó la solución con - ácido clorhídrico concentrado. El ácido benzpico-o-(p-nitrobenzamido) en bruto fué recristalizado en alcohol al 50 %.
25 El producto re-cristalizado fué disuelto en alcohol é hidrogenado en presencia de 1.5 g. de un catalizador paladio-carbón vegetal al 10%, y 10 cc. de ácido clorhídrico concentrado. Después de separar el tatalizador, el alcohol - fué evaporado y el producto disuelto en una solución acuosa diluida de amino dietanol. Una acidificación cuidadosa
30 de esta solución produjo p-aminobenz-o-carboxifenilo-amido que se derrite a 225 grados con descomposición, después de su re-cristalización en alcohol diluido.

26. N-p-carboxifenil-fenilacetamida: Se añadió len-



támente una solución de 30.9 g. de cloruro finilacetilo en 60 cc. de acetona, a una solución de 54.8 g. de ácido benzoico p-amino, en 440 cc. de acetona, con agitación. Inmediatamente se formó un precipitado de N-p-carboxifenil-fenilacetamida y después de quedar en reposo se filtró el sólido y se suspendió en 500 cc. de agua, a la cual se había agregado algo de ácido clorhídrico diluido; se filtró, se lavó y se secó. Se obtuvo una otra porción, evaporando la acetona. Se logró la purificación por precipitación repetida en una solución alcalina con ácido, después de tratarka con carbón vegetal y por re-cristalización en alcóhol al 80%.

27. p-carboxifenil α -tolil-amino: Se calentaron suavemente en un condensador de reflujo durante dos horas, una mezcla de 20.5 g. de ácido p-aminobenzoico, 19.0 g. de cloruro de bencilo, 15.55 g. de carbonato de potasio y 300 cc. de agua. El sólido que se formó fué separado por filtración y la substancia filtrada se trató con otros 6.33 g. de cloruro de bencilo, y la mezcla fué calentada en un condensador de reflujo durante otras dos horas. El sólido fué separado por filtración y ligado con el producto inicial. El material en bruto fué disuelto en hidróxido de sodio diluido, tratado con carbón vegetal descolorante, filtrado y acidificado con ácido clorhídrico diluido. El producto blanco consistió de una mezcla de p-carboxifenil α -tolil-amino y ácido p-dibencilaminobenzoico. Tres recrystalizaciones en etanol producirán ácido p-dibencilaminobenzoico puro. La concentración y enfriamiento de las aguas madres procedentes de la re-cristalización dienen un p-carboxifenil α -tolil-amino en bruto. La re-cristalización del material en bruto en etanol diluido, y después de una mezcla de hexano y ciclohexano, produjo un p-carboxifenil α -telil-amino puro.

La invención es además ilustrada por pero no limitada a las diversas formas siguientes de dosificación de las diferentes composiciones, para su administración por diversas



rutas, en cuyas composiciones los números respectivos empleados para identificar el adjutor específico incluido, corresponde a 6 identifica el adjutor especial que lleva el número idéntico en las listas de las páginas 11 y 12

5 de esta memoria.

a. Tableta comprimida: Se mezclaron y se humedecieron uniformemente con agua suficiente para permitir su fácil granulación, 10,000 gramos de lactosa y 100,000 gramos del adjutor 2. Se mezclan íntimamente 2,000 gramos de almidón
10 de maíz seco, 500 gramos de polvo de goma karaya, 2,500 - gramos de talco y 1,000 gramos de estearato de calcio y entonces se mezcla todo uniformemente con 110,000 gramos de una mezcla del adjutor granulado 2 y lactosa. La mezcla final es entonces comprimida en forma de tabletas (utili-
15 zando punzones de curvatura standard en troqueles de media pulgada), rindiendo 200,000 tabletas de 0.58 gramos cada una y conteniendo cada una 0.5 gramos de adjutor 2.

Reemplazando la cantidad de adjutor 2 por la misma cantidad de cualquier otro adjutor escogido, por ejemplo, cualesquiera de los compuestos 1,3,4,5,y 6, se obtienen tabletas
20 del mismo peso individual y del mismo contenido de cualesquiera de los otros adjutores.

b. Tableta comprimida conteniendo penicilina: Se mezclaron 10,000 gramos de lactosa con 100,000 gramos del ad-
25 jutor 1, y se granularon como en el ejemplo precedente. Se mezclaron juntos en una atmósfera controlada con el 10% de humedad relativa, a 21 grado C., ^{3375 gramos de penicilina sódica (1,630 unidades por mg.)} ~~500 gramos de polvo de goma karaya~~, 2,625 gramos de almidón de maíz seco, 500 gramos de polvo goma karaya, 2,500 gramos de talco y 1,000 gramos de estearato de calcio, y entonces, bajo las mismas condiciones, se mez-
30 claron con la granulación del adjutor 1 y de la lactosa, y se comprimió el material en forma de tabletas, con el mismo troquel que el del ejemplo precedente, rindiendo 200,000 tabletas, pesando 0.6 gramos y conteniendo cada una 0.5 gramos del adjutor 1 y 25,000 unidades de penicilina (más 10% en -



exceso). Cualquier otro adjutor escogido, por ejemplo, cualesquiera de los compuestos 2 a 6, puede reemplazar al adjutor 1, en la misma cantidad, para obtener tabletas del mismo -- peso y del mismo contenido de cualesquiera de los otros adjutores.

5
10
15
c. Tableta comprimida con penicilina: Se mezclaron y se granularon como se ha dicho anteriormente, 100,000 gramos del adjutor 2 y 16,000 gramos de lactosa. Se mezclaron juntos, -- bajo condiciones atmosféricas controladas, como en el ejemplo precedente, 6749 gramos de penicilina sódica cristalina (1630 unidades por mg), 2651 gramos de almidón de maiz seco, 600 gramos de polvo de goma karaya, 2800 gramos de talco y 1200 gramos de estearato de calcio, y bajo las mismas condiciones, se mezclaron con la granulación del adjutor 2 y de la lacto-
sa, y se comprimó todo ello con el mismo troquel en forma de tabletas, rindiendo 200,000 tabletas de 0.65 gramos cada una y conteniendo cada una 50,000 unidades de penicilina (mas 10% en exceso).

20
25
30
d. Tableta comprimida con trisilicato de magnesia: Se mezclaron uniformemente 100,000 gramos del adjutor 3 con 3,000 gramos de trisilicato de magnesia y 7,000 gramos de lactosa, y se humedeció y se granuló como en los ejemplos precedentes. Se mezclan juntos 2,000 gramos de almidón de maiz seco, 500 gramos de polvo de goma karaya, 2,500 gramos de talco y -- 1,000 gramos de estearato de calcio, y se mezclan entonces con la granulación del adjutor 3, del trisilicato de magnesia y de la lactosa, y entonces se comprimieron en forma de tabletas con el mismo tipo de troquel usado antes, rindiendo -- 200,000 tabletas de 0.58 gramos cada una, y conteniendo cada una 0.5 gramos del adjutor 3.

e. Tableta comprimida con penicilina y trisilicato de magnesia: Se mezclan y se granulan como se ha explicado anteriormente, 100,000 gramos del adjutor 4, 3,000 gramos de trisilicato de magnesia y 7,000 gramos de lactosa. Bajo una at-



mósfera controlada como en el caso precedente, se mezclaron 3,375 gramos de la misma penicilina sódica cristalina, -- - 2,625 gramos de almidón de maíz seco, 500 gramos de polvo de goma karaya, 2,500 gramos de talco y 1,000 gramos de estea-
5 rato de calcio, y entonces se mezclan con la granulación del adjutor 4, del trisilicato de magnesia y de la lactosa; y - esta mezcla es comprimida en forma de tabletas, como ante- riormente, rindiendo 200,000 tabletas de 0.6 gramos cada una y conteniendo cada una 0.5 gramos del adjutor 4 y 25,000 --
10 unidades de penicilina (más 10% en exceso).

f. Tableta comprimida con penicilina y trisilicato de magnesia: Se mezclaron y se granularon en la forma señalada, 100,000 gramos del adjutor 5, 3,000 gramos de trisilicato de magnesia y 13,000 gramos de lactosa. Bajo atmósfera contro-
15 lada como anteriormente, se mezclaron íntimamente 6,749 gra- mos de la misma penicilina sódica cristalina, 2,651 gramos de almidón de maíz seco, 600 gramos de polvo de goma karaya, 2,800 gramos de talco y 1,200 gramos de estearato de calcio, y entonces se mezcló con la granulación y la mezcla resultan-
20 te se comprimió en forma de tabletas, como anteriormente, - rindiendo 200,000 tabletas de 0.65 gramos cada una y contendien- do cada una 0.5 gramos del adjutor 5 y 50,000 unidades de penicilina (más 10% en exceso).

g. Cápsula rellena en seco: Se rellenaron cápsulas 25 de enchufe de gelatina dura, de tamaño #00 (color natural) con 540 kilos del adjutor 6, correspondiendo 0.5 gramos de adjutor por cápsula.

h. Cápsula rellena en seco con penicilina: Bajo at-
mósfera controlada como en los ejemplos precedentes de com-
30 posiciones conteniendo penicilina, se mezclaron íntima y uniformemente, 25 kilos del adjutor 2, 850 gramos de peni- cilina sódica cristalina (como la usada anteriormente) y 150 gramos de almidón de maíz seco, y se rellenaron las -



cápsulas con esa mezcla , rindiendo 50,000 cápsulas, teniendo cada una 0.52 gramos de mezcla, conteniendo 0.5 gramos - del adjutor 2 y 25,000 unidades de penicilina (más 10% en exceso).

5 i. Cápsulas rellenas en seco con penicilina: Como en el ejemplo precedente, se mezclaron íntima y uniformemente, 25 kilos del adjutor 1, 1,690 gramos de la misma penicilina sódica cristalina y 310 gramos de almidón de maíz seco, utilizando el mismo tipo y tamaño de cápsula, rindiendo 50,000
10 cápsulas, teniendo cada una 0.54 gramos de la mezcla, conteniendo 0.5 gramos del adjutor 1 y 50,000 unidades de penicilina (más 10% en exceso).

 j. Cápsula rellena en seco con trisilicato de magnesia: Se mezclaron íntima y uniformemente 25 kilos del adjutor 3
15 y un kilo de trisilicato de magnesia, utilizándose el mismo tamaño y tipo de cápsula, como en el caso anterior, rindiendo 50,000 cápsulas , teniendo cada una 0.52 gramos de la mezcla conteniendo 0.5 gramos del adjutor 3.

 k. Cápsula rellena en seco con trisilicato de magnesia y penicilina: Bajo atmósfera controlada como en el ejemplo
20 b, se mezclaron íntima y uniformemente, 25 kilos del adjutor 2, 850 gramos de la misma penicilina sódica cristalina y 150 gramos de trisilicato de magnesia, utilizándose el mismo tamaño y tipo de cápsulas, rindiendo 50,000 cápsulas, teniendo
25 cada una 0.52 gramos de la mezcla conteniendo 0.5 gramos del adjutor 2 y 25,000 unidades de penicilina (más 10% en exceso).

 l. Cápsula rellena en seco con trisilicato de magnesia y penicilina: Bajo atmósfera controlada como el ejemplo b, se mezclaron íntima y uniformemente, 25 kilos del adjutor 4,
30 1.69 kilos de la misma penicilina sódica cristalina y 310 - gramos de trisilicato de magnesia, utilizándose el mismo tamaño y tipo de cápsulas, rindiendo 50,000 cápsulas, teniendo cada una 0.54 gramos de la mezcla, conteniendo 0.5 gramos - del adjutor 4 y 50,000 unidades de penicilina (más 10% en



exceso).

Aún cuando cada uno de los ejemplos individuales de cápsulas rellenas en seco ha sido ilustrado respectivamente con el adjutor señalado, se puede reemplazar a este último en cada caso por cualquier otro adjutor adecuado, por --
5 ejemplo, cualesquiera de los otros adjutores del 1 al 6.

m. Cápsula elástica blanda: Se dispersaron Homogéneamente 50 kilos del adjutor 5 en 50 kilos de aceite de maíz y se rellenas con la composición, en la forma conocida,
10 cápsulas elásticas blandas de lámina de gelatina, hermeticamente selladas, rindiendo 100,000 cápsulas con un contenido neto de un gramo de la composición en cada una.-

n. Cápsula elástica blanda con penicilina: Bajo atmósfera controlada como en el ejemplo b, se dispersaron homogéneamente 1.69 kilos de la misma penicilina sódica cristalina
15 en 48.31 kilos de aceite de maíz y 50 kilos del adjutor 2, dispersados en forma similar en aceite, y se rellenas con la composición resultante, en la forma conocida, las cápsulas de gelatina blanda, como en el ejemplo m, rindiendo
20 100,000 cápsulas, teniendo cada una un gramo neto de la composición conteniendo 0.5 gramos del adjutor 2 con 25,000 unidades de penicilina : (más 10% en exceso).

o. Cápsula elástica soluble: Se mezclaren íntima y uniformemente 7.5 kilos de trisilicato de magnesia y 50 kilos
25 del adjutor 6 y se dispersó homogéneamente la mezcla en 42.5 kilos de aceite de maíz y se rellenas cápsulas elásticas solubles con la dispersión resultante, como en los dos casos precedentes, rindiendo 100,000 cápsulas, teniendo cada una un gramo neto de la dispersión conteniendo 0.5 gramos del
30 adjutor 6.

p. Cápsula elástica soluble con penicilina y trisilicato de magnesia: Bajo atmósfera controlada como en el ejemplo b, se mezclaron íntima y uniformemente 1,687 gramos de la misma penicilina sódica cristalina, 7,313 gramos de trisilicato



de magnesia y 50 kilos del adjutor 1, y la mezcla se dispersó homogéneamente en 41 kilos de aceite de maíz, introduciéndose la dispersión en el mismo tipo de cápsulas elásticas solubles como en los tres ejemplos precedentes, rindiendo - -
5 100,000 cápsulas, teniendo cada una un gramo neto de la dispersión conteniendo 0.5 gramos del adjutor 1 con 25,000 unidades de penicilina (más 10% en exceso).

Aún cuando en cada uno de los ejemplos precedentes de cápsulas elásticas solubles se incluyó el adjutor individual
10 respectivo, se puede incluir de igual modo cualquier otro adjutor eficaz adecuado, sustituyendo la misma cantidad de él por el adjutor en cualesquiera de los ejemplos particulares, por ejemplo, cualesquiera de los otros adjutores del ml al 6. Esto también se aplica a las tabletas comprimidas.

15 q. Ampula: Se pusieron en suspensión 10 kilos del adjutor 2 en casi 50 litros de agua destilada y se añadieron 1452 gramos de hidróxido de sodio para ayudar a la disolución del adjutor. Se agregaron 390 gramos de fosfato monopotásico y se añadió agua destilada para llevar el volumen de la solución
20 a 50 litros (pH es de alrededor de 7.4). La solución ---- es entonces introducida en ampulas de 5 cc. de contenido líquido cada una, las cuales son entonces selladas a llama y dispuestas en el autoclave a 15 libras de presión, durante 20 minutos.

25 r. Ampula: Se disolvieron 250 gramos de clorobutanol hidratado en casi 50 litros de agua destilada esteril, libre de pirógeno, se agregaron con agitación 16.67 kilos del adjutor 3 y se añadieron 2368 gramos de hidróxido de sodio para ayudar a la disolución del adjutor, y se agregaron 390
30 gramos de fosfato monopotásico con agua para llevar la solución total a 50 litros. Se filtró la solución y se introdujo en ampulas de un contenido líquido de 5 cc. cada una, - las cuales son entonces selladas a llama y esterilizadas en un autoclave como en el ejemplo precedente.



s. Ampula sellada a llama rellena con penicilina: Se baten 12.5 kilos del adjutor 4 en casi 50 litros de agua - destilada esteril, libre de pirógeno, y se añaden 1795 gramos de hidróxido de sodio para ayudar a la disolución del adju-
5 tor 4. Entonces se agregan 390 gramos de fosfato monopotásico y, bajo condiciones atmosféricas como en el ejemplo b, se agregan con agitación a la solución 169 gramos de la misma penicilina sódica cristalina, y se añadió suficiente agua para llevar el volúmen total de la solución a 30 litros. Se in-
10 troducen 12 cc. de esta solución en cada una del número requerido de ampolletas de un volúmen total de 20 cc. El contenido de las ampolletas es entonces congelado rapidamente, haciéndolas girar en un baño de metilo "Cellosolve", helado - con "hielo seco", a - 70 grados C. y desecado a un vacio ele-
15 vado durante 48 horas por el método y aparatos de la patente de los Estados Unidos No. 2.353,985, y se insertan tapones de goma en el gollete de cada uno de los recipientes mientras se mantiene aún el vacio. Se interrumpe entonces el vacio y se retiran los recipientes del aparato y la extensión del
20 gollete de vidrio que sobresale de los tapones, es sellado a llama. El contenido de la ampolleta sellada a llama es entonces restablecido con agua destilada esteril, libre de pirógeno, poco antes de que el producto vaya a ser usado. Cuando en esta forma ha sido restablecido el volúmen líquido de
25 20 cc. la solución resultante es mantenida á un pH 7.4 y contiene 100,000 unidades de penicilina (más 10% en exceso) y 25% del adjutor 4.

t. Ampula de suspensión acuosa: Se disolvieron 250 gramos de clorobutanol hidratado en casi 50 litros de agua destilada, esteril y libre de pirógeno, y entonces se agregaron
30 y se disolvieron 250 gramos de polvo de acacia. Entonces se agregaron con agitación 10 kilos del adjutor 5 y se añadieron 1373 gramos de hidróxido de sodio para ayudar la dispersión del adjutor. Se añadieron 3477 cc. de ácido clorhídrico



junto con agua suficiente para dar un volumen total de 50 litros de suspensión. La suspensión acuosa resultante se introdujo en ampulas conteniendo 20 cc., las cuales entonces son selladas a llama y esterilizadas en autoclave a 15 5 libras de presión durante 20 minutos.

u. Ampula de suspensión en aceite con penicilina: Se mezclaron 3 kilos de cera blanca USP con 35.127 kilos de - aceite de maní purificado, suficientemente calentado para de- rretirse y para permitir la dispersión homogénea de la cera 10 blanca. Mientras esta mezcla se encuentra aún suficienteme- te líquida y bajo las condiciones de atmósfera como en el ejemplo b, se agregan 10 kilos del adjutor 6 y 1873 gramos de penicilina de calcio (734 unidades/mg) y se bate la mez- 15 cla hasta homogeneizarla. Cada cc. de la suspensión de acei- te resultante contiene 25,000 unidades de penicilina (más 10% en exceso) y 0.2 gramos del adjutor 6. Se introduce en ampulas selladas a llama que contienen un volumen adecuado de la suspensión, la cual resulta tan estable como la penici- lina en la preparación corriente con aceite de maní.

20 Aún cuando cada uno de los ejemplos precedentes de las preparaciones particulares en ampulas contiene su adjutor - específico respectivo, cada uno de ellos puede ser prepara- do con cualquier otro adjutor eficaz, adecuado, por ejemplo, cualesquiera otro de los adjutores del 1 al 6.

25 v. Elixir: Se disuelven 25 kilos de la sal sódica del adjutor 2 en casi 100 litros de agua destilada. A esto se - agrega una solución de 100 gramos de fresa artificial Synfleur y 100 gramos de amaranto (Food Drug & Cosmetic Red #2), di- sueltos en 17.9 litros de alcohol USP,. A la solución resul- 30 tante se agregan 10 kilos de sucrosa y agua suficiente para dar un volumen total de 100 litros. El elixir resultante con- tiene 17% de alcohol y cada cucharadita contiene un gramo - del adjutor. El adjutor en particular usado puede ser reem- plazado por la misma cantidad de cualquier otro adjutor efi-

179705



179705

- 30 -

caz adecuado, por ejemplo, cualesquiera de los otros adju-
tores del 1 al 5. El sabor de fresa artificial puede ser
reemplazado por cualquier otro adecuado, como también el
amaranto colorante ensayado.

w. Solución esteril isotónica: Se disuelven 0,5 kilos
de clorobutanol hidratado en casi 100 litros de agua desti-
lada, esteril y libre de pirógeno, y se disuelven 5 kilos de
la sal sódica del adjutor 2, en la solución resultante, y se
añade agua suficiente para llevar el volumen total a 100 li-
tros. La solución isotónica esteril terminada, puede ser dis-
tribuída en recipientes de 100 cc.

En los diversos ejemplos, desde a hasta w, en los que
no se especifican los ingredientes individuales, deberá de
entenderse que se utiliza una calidad de los diversos in-
gredientes tal que sea adecuada para ser incorporada a pre-
paraciones farmacéuticas.

Aún cuando la invención ha sido ilustrada por la des-
cripción de ciertas incorporaciones específicas de la mis-
ma, deberá de entenderse que se pueden hacer muchas susti-
tuciones, modificaciones o variaciones dentro del alcance
de las reivindicaciones anexas:

N O T A

Por la patente de invención a que se refiere la pre-
sente memoria descriptiva se REIVINDICA la propiedad y la
explotación exclusiva de:

1.- Un procedimiento para la obtención de preparaciones

para ser usadas en la terapia antibacteriana, que tiene la propiedad de ocasionar niveles mayores de penicilina en la sangre en la administración de una dosis dada de penicilina que la que se obtiene cuando tal dosis de penicilina se emplea sola, el cual consiste en preparar, para emplear en conjunción con la administración de penicilina, un adyutor en forma de dosificación adecuada para administración ya sea en forma de polvo, ya por incorporación en un agente compatible diluidor líquido o sólido del tipo utilizado en la preparación de formas de dosificación farmacéutica, siendo dicho adyutor un agente no tóxico, impeditivo de la excreción por los túbulos renales y soluble en el plasma sanguíneo, capaz de ser absorbido por el sistema gastrointestinal, y que tiene la propiedad, con niveles de plasma sanguíneo, no superiores a unos 15 mg. por 100 c.c., de impedir prácticamente la excreción de penicilina por las células epiteliales de los túbulos del riñón sin interferencia substancial con la filtración glomerular ni con la función de reabsorción tubular del sistema renal.

2.- La propiedad y la explotación exclusiva del objeto de la patente, sean cuales fueren las circunstancias que concurran con su esencialidad definida en la anterior reivindicación, cual objeto es:

"Un procedimiento para la obtención de preparaciones para ser usadas en la terapia antibacteriana".

179705

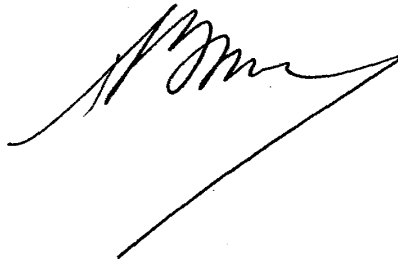
179705

- 32 -

Consta la presente memoria descriptiva de treinta y dos hojas foliadas, escritas por una sola cara.

Barcelona, 4 de Septiembre de 1947.

P. p. de: SHARP & DOHME, Incorporated,

A handwritten signature in dark ink, appearing to be 'S. Dohme', is written over a diagonal line that extends from the bottom right towards the center of the page.