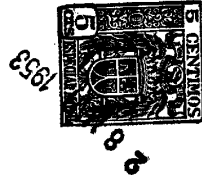


208528



208528

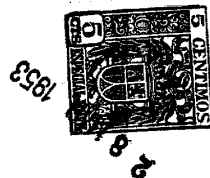
MEMORIA DESCRIPTIVA  
DE LA  
PATENTE DE INVENCION

que por veinte años, para España y sus Posesiones, se solicita a favor de la Firma CHEMIE-GRÜNENTHAL GmbH., de nacionalidad alemana, domiciliada en STOLBERG) Rhld (Alemania), por: "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE COMBINACIONES COMPLEJAS ANTIBIOTICAS".-

- o - o - o - o - o -

5 El invento en cuestión se refiere a un procedimiento nuevo para la obtención de combinaciones complejas antibióticas las cuales se caracterizan por una marcada eficacia, en especial contra los agentes patógenos de la tuberculosis, y una actividad retardada mucho mayor a la que muestran las combinaciones antibióticas conocidas hasta hoy.

10 Según el invento en cuestión, que es objeto de la patente cuyo registro se solicita, se obtienen las combinaciones complejas antibióticas nuevas de tal manera, que



15 entran en reacción las sales de los dialquilamino-álquiles-  
teres de un o-yodo-p-ácido aminobenzóico o de un o-oxi-p-  
ácido aminobenzóico con una combinación de penicilina con  
estreptomina o las sales de esta última, preferentemen-  
te en cantidades equimoleculares, en presencia de agua.

Para la combinación de penicilina se empleará  
una de las conocidas penicilinas, p.ej. la penicilina - G  
corriente (bencil-penicilina), penicilina - F (pentenil-  
penicilina), dihidro-penicilina F (n-amil-penicilina), pe-  
20 nicilina K (n-heptil-penicilina), penicilina - X (oxi-bencil-  
penicilina), penicilina - O (alil-mercapto-metil-penicilina)  
y otras, o sus correspondientes mezclas.

Estas penicilinas se emplean en forma de sales  
con dialquilaminoalquil-ésteres del o-yodo-p-ácido amino-  
25 benzóico o del ácido p-aminosalicilico. Como ejemplo se  
aconseja para el empleo en el procedimiento que nos ocupa  
el dimetilester o el dietilaminoetilester o el dipropilami-  
no-n-propilester del p-ácido aminosalicilico o del o-yodo-  
p-ácido aminobenzóico.

30 Para las combinaciones de la estreptomina se  
emplearan la misma estreptomina, dihidro-estreptomina,  
oxi-estreptomina, oxi-dihidro-estreptomina, estreptomi-  
cina-B y otras, así como también sus mezclas.

Estas combinaciones son empleadas en forma de  
35 sales, p.ej. del ácido clorhídrico, del ácido sulfúrico o  
del ácido fosfórico.

La obtención se realiza en presencia de agua,  
p.ej. de tal manera, que se mezclan una suspensión acuosa  
de la sal de penicilina de los ésteres indicados con una  
40 suspensión acuosa de la sal de la estreptomina. La sus-  
pensión, que es resultado del procedimiento en cuestión,



45 puede ser evaporada a sequedad en temperaturas bajas y con preferencia al vacio. Se puede proceder también de tal manera, que se suspende una mezcla íntima de las penicilinas con la estreptomocina, respectivamente de la sales de esta última, en agua; acto seguido se calienta durante poco tiempo hasta aproximadamente 60 65° C. De esta manera se obtiene una disolución clara de la cual resulta después de un secamiento liofilo una combinación fácilmente soluble en 50 agua y casi completamente clara. De los productos sólidos obtenidos en el procedimiento en cuestión resultan al adicionarse agua suspensiones estables respectivamente disoluciones con marcadas eficacias terapéuticas, que fácilmente pueden ser inyectadas. Con preferencia se emplea la sal 55 de la penicilina y la sal de la estreptomocina en cantidades equimoleculares.

A causa de los múltiples ensayos realizados se supone, que las nuevas combinaciones complejas se forman por la saturación de las valencias secundarias de los grupos básicos de la sal de la estreptomocina mediante las valencias secundarias del grupo ácido de la sal de la penicilina. 60

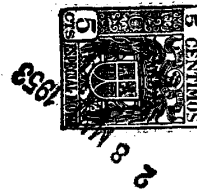
Comunmente es sabido, que la penicilina no tiene ninguna notable eficacia contra el "micobacterium tuberculosis", mientras que la estreptomocina significa un medio de marcada eficacia en la terapia de la tuberculosis. Así 65 p.ej. la eficacia de la penicilina, examinada en la conocida prueba de dilución, inferior a 1 : 30.000. Las combinaciones de la estreptomocina tienen sin embargo en un examen según el mismo ensayo de dilución una actividad de 70 1 : 100.000 hasta 1 : 1.000.000 por término medio 1 : 500.000. Las combinaciones obtenidas según el procedimien-



75 to que es objeto de la presente patente cuyo registro se  
solicita se caracterizan por una eficacia aproximadamente  
1 : 5.000.000 v.gr. una actividad que es aproximadamente  
10 veces mayor que la actividad de las combinaciones de la  
estreptomina. El invento en cuestión y su procedimiento  
para la obtención de combinaciones complejas antibióticas  
significa por lo tanto un gran progreso en la químico-te-  
80 rapia de la tuberculosis.

Los medicamentos curativos de la tuberculosis co-  
nocidos hasta hoy tienen un límite de inhibición de aproxi-  
madamente 1 :  $10^6$ ; las nuevas combinaciones superan conside-  
rablemente susodicho límite. De marcada importancia es el  
85 hecho, que las nuevas combinaciones complejas no pierden ni  
su eficacia, ni son influidas desventajosamente por el em-  
pleo de sueros; parcialmente se pudo observar en tal caso  
un aumento de su actividad. Tengase en cuenta, que los re-  
sultados indicados en la presente memoria no se consiguió  
90 solamente en ensayos "in vitro" sino también en ensayos  
"in vivo" practicados tanto en animales como también en hom-  
bres.

Se consiguió excelentes resultados terapéuticos  
en todos los casos de defectos locales de carácter tubercu-  
95 loso, así p.ej. son digno de mención las curaciones de em-  
piemas tuberculosos del torax. Las nuevas combinaciones se  
caracterizan por el hecho, de que se evitan casi por comple-  
to los efectos secundarios desventajosos, que se observan  
en la terapia de la estreptomina, pues susodichos nuevos  
100 medicamentos son empleados en dosis muy reducidas. También  
se pudo observar, que el desarrollo de la resistencia con-  
tra los nuevos medios antibióticos empleados en casos de  
tuberculosis es retardado considerablemente o anulado por

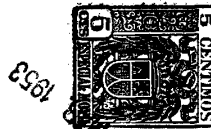


completo. Otra ventaja de la nueva combinación consiste  
105 en el hecho de que se consigue un contenido activo en la  
sangre cuya eficacia terapeutica es mucho más larga que ésta  
de las combinaciones conocidas hasta hoy. De una dosis  
de 0,5 g estreptomina se consigue p.ej. un contenido activo  
110 en la sangre con eficacia terapeutica para 12 horas.  
Si se emplean los mencionados 0,5 g estreptomina en forma  
de las nuevas combinaciones, entonces se consigue un  
contenido activo en la sangre con eficacia terapeutica para  
18 horas 24 horas. También la eficacia terapeutica del  
115 contenido de los tejidos, p.ej. tejidos de los pulmones,  
de la nueva combinación es de una duración esencialmente  
mayor que ésta que se consiguió mediante el empleo de la  
estreptomina.

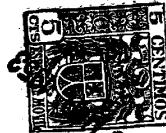
Ensayos. 1.- Se mezclan intimamente 56,8 g de la sal de la  
120 penicilina finamente repartida del dietilaminoetilester del  
o-oxi-p-ácido amino-benzóico con 68,0 g sulfato de hidroes-  
treptomina. Susodicha mezcla es mezclada en una tempera-  
tura del ambiente con 150 cm<sup>3</sup> agua destilada y esterilizada,  
realizándose la mezcla en cuestión mediante una agitación  
intensiva. La suspensión obtenida se empleará para inyec-  
125 ciones intramusculares.

2.- Se prepara una suspensión de 6,7 g de la sal  
de penicilina del dietilaminoetilester del o-yodo-p-ácido  
aminobenzóico en 20 cm<sup>3</sup> agua destilada; susodicha suspen-  
sión se mezcla poco tiempo antes de practicar la inyección  
130 con una disolución de 6,8 g sulfuro de dihidroestreptomina  
en 15 cm<sup>3</sup> agua destilada. Después de 3 - 5 minutos se  
puede inyectar la mezcla.

3.- Se mezclan intimamente 0,54 g de la sal de



- 135 penicilina finamente repartida del dimetilaminoéster del o-oxi-p-ácido aminobenzóico con 0,68 g de sulfato de estreptomocina finamente repartido. La mezcla en cuestión se introduce en una ampolla y es diluida con 1,5 cm<sup>3</sup> agua destilada. Después de haberse agitado la combinación vivamente se practicará la inyección.
- 140 4.- Se adiciona a una mezcla íntima de la sal de bencilpenicila del dietilaminoéster del p-amino-o-ácido oxibenzoico (0,5 g) y la misma cantidad de sulfato de dihidroestreptomocina con 15 cm<sup>3</sup> agua. Para la estabilización de la penicilina se adiciona a la suspensión aproximadamente 20 mg citrato de sodio. Se calienta la suspensión hasta 60 - 65° C durante aproximadamente 2 minutos, agitándose el conjunto vivamente durante el calentamiento; por fin se obtiene una disolución completamente clara. Acto seguido se enfría hasta una temperatura de ambiente, filtrando el líquido y separando de esta manera las partículas no diluidas,
- 145 para proceder al secamiento líofilo del filtrado. Como resultado se obtiene una sal blanca soluble en agua con perfecta claridad.
- 150 5.- Se procede según las indicaciones de los ensayos 1 y 2, empleándose en lugar de la sal de la penicilina del dietilaminoéster del o-xi-p-ácido aminobenzóico la sal de la penicilina del dipropilamino-n-propilester del mismo ácido.
- 155 6.- Se procede según los ensayos 1 a 4, supliéndose el sulfato de la estreptomocina o la dihidroestreptomocina por las correspondientes cantidades del correspondiente clorhidrato o del fosfato.
- 160



- REIVINDICACIONES -

165 Se reivindica como de la propia y nueva invención la propiedad y explotación exclusivas de:

170 1.- Procedimiento para la obtención de combinaciones complejas antibióticas, caracterizado por el hecho de que se transforman las sales de los dialquilaminoalquilesteres de un o-yodo-p-ácido aminobenzóico o de un o-oxi-p-ácido aminobenzóico con combinaciones de penicilina con sales de combinaciones de estreptomina, especialmente en cantidades equimoleculares, en presencia de agua, evaporando a sequedad en temperaturas bajas, con preferencia al vacío, en los casos en los cuales haya necesidad.

185 2.- Procedimiento para la obtención de combinaciones complejas antibióticas, según reivindicación anterior, caracterizado por consistir esencialmente en: "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCIÓN DE COMBINACIONES COMPLEJAS ANTIBIÓTICAS".

Consta la presente memoria descriptiva de siete hojas numeradas y mecanografiadas en una sola cara.

Madrid, 28 marzo de 1953.-