

AÑO 1957

Expediente núm.

240840



# REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL

**PATENTE DE**

**240840**

## MEMORIA DESCRIPTIVA

que se acompaña a la solicitud de

una **PATENTE DE INVENCION** por 20 años, en España

a favor de

Hismar, S.L., propietaria de Laboratorios Gayo, de nacionalidad  
española SO.

domiciliado en MADRID.

calle de Jorge Juan

núm. 141

por:

PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR EL M-ISONICOTINILHIDRAZONA-BEN-  
ZALDEHIDO-SULFONATO DE DIHIDROESTREPTOMICINA, SOLIDO Y EN  
SOLUCION A UNA CONCENTRACION DETERMINADA EN CONDICIONES DE  
ESTERILIDAD.-

Nº 3886

Agente Sr. MODESTO POLO



240840

MEMORIA DESCRIPTIVA

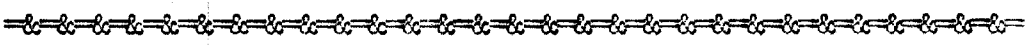
que se acompaña a la solicitud de

UNA PATENTE DE INVENCION

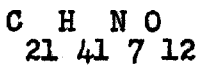
a favor de HISMAR, S.L., propietaria de Laboratorios Gayoso, entidad española, residente en MADRID, Jorge Juan 141,

por:

"PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR EL M-ISONICOTINILHIDRAZONA-BENZALDEHIDO-SULFONATO DE DIHIDROESTREPTOMICINA, SOLIDO Y EN SOLUCION A UNA CONCENTRACION DETERMINADA EN CONDICIONES DE ESTERILIDAD".

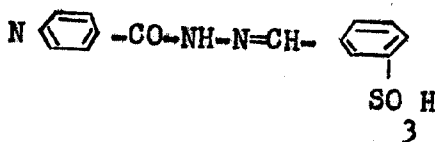


La presente invención hace referencia a un procedimiento para obtener convenientemente la sal de dihidroestrep-tomicina, que forma este antibiótico, de fórmula



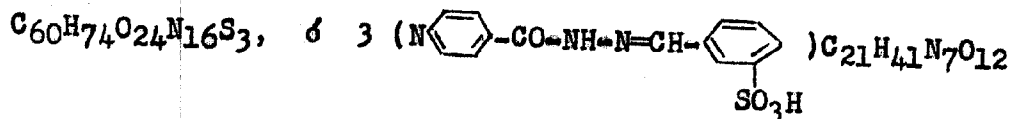
con el ácido isonicotinihidrazona del 3-benzaldehido sulfó-

nico de fórmula:



20 240840

respondiendo la mencionada sal, a la que denominaremos ESTREPTODRAZIN a la fórmula:



partiendo del ácido isonicotihilhidrazona del 3-benzaldehído sulfónico antes indicado y sulfato de dihidroestreptomicina, procedimiento que se basa en la solubilidad del ácido sulfónico mencionado, en agua de barita de título adecuado, de tal manera que el pH de la solución resultante sea rigurosamente neutro, reacción en este medio de la cantidad necesaria de sulfato de dihidroestreptomicina en solución acuosa a concentración conveniente, separación por filtración o centrifugación del sulfato barico formado y aislamiento posterior del producto de la reacción por alguno de estos tres métodos:

a).-Concentración en vacío del líquido filtrado, hasta sequedad, a temperatura no superior a 40°C, o separación del producto por desecación mediante pulverización molecular.

b).-Concentración en vacío del líquido filtrado hasta consistencia de masa pastosa y adición de un disolvente orgánico hidrófilo (acetona, alcohol etílico, etc.) no disolvente de la sal formada, en proporción de 10 veces su volumen, de cuya mezcla se aísla el producto al estado puro por filtración o centrifugación del sólido y se seca en estufa de vacío a temperatura no superior a 40°C.

c).-Concentración en vacío del líquido a temperatura no superior a 40°C, hasta dejarlo reducido a un volumen que permita su envasado en porciones alicuotas, en recipientes adecuados,



40

de modo que cada uno de ellos contenga una cantidad de estreptodrazin en solución tal que equivalga a una cantidad determinada de dihidroestreptomicina base, según se desee, y obtención en los mismos recipientes descritos, del producto al estado puro, seco y estéril, por liofilización de la solución concentrada.

45

A continuación se hará una descripción detallada del procedimiento de la invención, según un ejemplo preferente de realización no limitativo, en que se expresan las diferentes fases y operaciones que intervienen en el mismo.

50

A 350 c.c. de solución de agua de barita de título 0,0247 gr. de  $Ba(OH)_2$  por c.c., mantenida en un baño de vapor a unos 80-90°C, se añade en chorro fino y con constante agitación 31,56 gr. de ácido isonicotinilhidrazona del 3-benzaldehído sulfónico interpuestos finamente en 450 c.c. de agua bidestilada. A la solución así obtenida de pH = 7 se añade 0,5 a 1 gr. de carbón activo y se filtra en caliente.

55

Al filtrado, dejado enfriar a 70-80°C, se añade una solución de 24 gr. de sulfato de dihidroestreptomicina en 50 c.c. de agua bidestilada, mientras se agita vigorosamente y se enfría rápidamente a 20-30°C.

60

Se deja que sedimente el sulfato bórico y después de filtrar por un lecho de carbón, la solución es pasada por una placa filtrante esterilizante, y concentrada en el vacío, en condiciones de esterilidad, bien hasta sequedad (o por desecación mediante pulverización molecular) bien hasta consistencia de masa pastosa o hasta volumen de 100 c.c.

65

En el primero de los casos, el aislamiento del producto puro y seco se realiza directamente, en condiciones de esterilidad o nó, según el uso a que sea dedicado el producto obtenido.

70

En el segundo caso se añade a la masa pastosa unas 10



veces su volumen de acetona anhidra, agitando la mezcla hasta precipitación de la sal que es filtrada o centrifugada. Estas operaciones pueden realizarse también en condiciones de esterilidad.

75

Finalmente, en el tercer caso, en frasquitos adecuados para esta operación, se introducen 5 c.c. en cada uno de la solución concentrada a 100 c.c. y se someten al proceso de liofilización. En estas condiciones, una vez liofilizado el producto, cada frasco contiene una cantidad tal de estreptodrazín que equivale a 1 gramo de dihidroestreptomicina base.

80

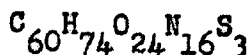
Operando como se describe en el ejemplo, se obtienen unos 50 gr. de producto seco, mediante la concentración a sequedad (o por desecación mediante pulverización molecular) o por liofilización, y 45-48 gr. por el procedimiento de precipitación con disolvente hidrófilo.

85

El producto responde a las siguientes características analíticas:

90

Pelvo blanco o blanco amarillento, soluble en agua, reacción neutra, poco soluble en alcohol metílico, muy poco en alcohol etílico y prácticamente insoluble en acetona y eter, que responde a la fórmula



95

tiene un peso molecular de 1.498,58, su poder rotatorio específico es  $[\alpha] = -39,2$  (H<sub>2</sub>O al 2%), 1 g. contiene 0,610 gr. del ácido isonicotihilhidrazona del 3-benzaldehido sulfónico y 0,389 gr. de dihidroestreptomicina base.

100

Todo aquello que sea accesorio en la realización del procedimiento de la invención podrá ser objeto de modificaciones y las cuestiones de forma, dispositivos y máquinas utili-



zadas en su ejecución, deberán considerarse como de orden secundario, pudiéndose emplear aquellos que mejor convenga en tanto no alteren fundamentalmente las particularidades características que serán reivindicadas.

NOTA

105            Descritas suficientemente la naturaleza y alcance de la invención y la manera como la misma puede ser llevada a la práctica, se reivindican a título privativo las siguientes particularidades sobre las cuales ha de recaer la concesión del privilegio de PATENTE DE INVENCION que se solicita.

110            1ª.-"PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR EL M-ISONICOTINILHIDRAZONA-BENZALDEHIDO-SULFONATO DE DIHIDROESTREPTOMICINA, SOLIDO Y EN SOLUCION A UNA CONCENTRACION DETERMINADA EN CONDICIONES DE ESTERILIDAD", que en su realización industrial para una producción del orden de los 45-50 gramos se caracteriza porque, tomándose 350 c.c. de solución de agua de barita de título 0,0247 gr. de Ba(OH)<sub>2</sub> por c.c. mantenida en un baño de vapor a unos 80-90°C, se añade en chorro fino y con constante agitación 31,56 gr. de ácido isonicotihilhidrazona del 3-benzaldehido sulfónico interpuestos finalmente en 450 c.c. de agua bidestilada, obteniéndose una solución de pH = 7 a la cual se agrega 0,5 a 1 gr. de carbón activo, cuya solución después se filtra en caliente.

120            2ª.-Procedimiento según la reivindicación primera caracterizado porque el producto ya filtrado se deja enfriar a



125

a 70-80° C y se le agrega seguidamente una solución de 24 gr. de sulfato de dihidroestreptomicina en 50 c.c. de agua bidestilada, mientras se agita vigorosamente y se enfría rápidamente a 20-30°C, dejándose que sedimente el sulfato bórico y, después, de filtrarse por un lecho de carbón, la solución es pasada por una placa filtrante esterilizante, y concentrada al vacío, en condiciones de esterilidad, bien hasta sequedad (o por desecación mediante pulverización molecular) bien hasta consistencia de masa pastosa o hasta volumen de 100 c.c.

130

135

3ª.-Procedimiento según la reivindicación segunda, - caracterizada porque al concentrarse la solución por sequedad o desecación mediante pulverización molecular, el aislamiento del producto puro y seco se realiza directamente, en condiciones de esterilidad o nó, conforme al uso a que se destine la producción.

140

145

4ª.-Procedimiento según las reivindicaciones 1ª y 2ª caracterizado porque al concentrarse la solución hasta consistencia de masa pastosa, se agrega a dicha masa unas 10 veces su volumen de acetona anhidra, agitándose la mezcla hasta precipitación de la sal que es filtrada o centrifugada, - operaciones estas que pueden realizarse también en condiciones de esterilidad.

150

5ª.-Procedimiento según las reivindicaciones 1ª y 2ª caracterizado porque al concentrarse la solución hasta volumen de 100 c.c., se introducen 5 c.c. de la solución concentrada en envases adecuados y se someten dichos envases al proceso de liofilización, en cuyas condiciones, una vez liofilizado el producto, cada frasco contiene una cantidad tal de estreptodrazin que equivale a 1 gramo de dihidroestreptomicina base.

6ª.-Procedimiento según las reivindicaciones que



155

antecedente caracterizado esencialmente por la producción de la sal de dihidroestreptomicina del ácido isonicotínico hidrazona del 3-benzaldehído sulfónico, a partir de dicho ácido y sulfato de dihidroestreptomicina, de gran acción tuberculostática.

160

7ª.-Procedimiento según las reivindicaciones 1-5 caracterizado también esencialmente, por la obtención de la sal al estado puro y seco por concentración en vacío a sequedad (o por desecación mediante pulverización molecular) de la solución que la contiene, a temperatura no superior a 40º C o mediante el empleo de un disolvente miscible con el agua y no disolvente de la sal.

165

8ª.-Procedimiento según las mismas reivindicaciones 1-5, caracterizado esencialmente también por la obtención de una solución acuosa de concentración adecuada y en condiciones de esterilidad para que el producto resultante responda a las condiciones de dosificación y esterilidad requeridas, de la que se puede aislar el producto seco por liofilización de la solución acuosa.

170

9ª.-"PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR EL M-ISONICOTINILHIDRAZONA-BENZALDEHIDO-SULFONATO DE DIHIDROESTREPTOMICINA, SOLIDO Y EN SOLUCION A UNA CONCENTRACION DETERMINADA EN CONDICIONES DE ESTERILIDAD".

175

-----  
Todo según queda expuesto en la precedente Memoria que consta de siete hojas foliadas y mecanografiadas por una sola cara.

Madrid, 20 de Marzo de 1958

Por autorización de los interesados.-