

AÑO 1958

Expediente núm.



245548

REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL

PATENTE DE INVENCIÓN

245548

MEMORIA DESCRIPTIVA

que se acompaña a la solicitud de

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

a favor de

C.F. BOEHRINGER & SOEHNE G.m.b.H., de nacionalidad

Alemana domiciliado en MANNHEIM/WALDHOF (Alemania)

calle de núm.

por:

Procedimiento para la elaboración de soluciones del
cloranfenicol en líquidos acuosos"

Nº 10555

Agente Sr. Fernandez Candelas.



25 NOV 1958

245548

MEMORIA DESCRIPTIVA
de una Patente de Invención a nombre de:
C.F. BOEHRINGER & SOEHNE G.m.b.H., de nacionalidad alemana, domiciliada en MANN-HEIM/WALDHOF, (Alemania); por: "PROCEDIMIENTO PARA LA ELABORACION DE SOLUCIONES DEL CLORANFENICOL EN LIQUIDOS ACUOSOS".-

... ..

5 El antibiótico cloranfenicol se distingue por una buena capacidad oral de resorción, por lo mismo se le administra preferentemente por via bucal, por ejemplo en forma de cápsulas de gelatina y de grageas. En una serie de casos la administración oral no es, sin embargo, idónea, o bien resulta insuficiente porque el paciente no esté en condiciones de tragar la sustancia o de resorberla por vía bucal, bien porque exista la absoluta necesidad médica de eludir el aparato digestivo (por ejemplo durante o antes de una intervención quirúrgica) o, finalmente, porque se quiera conseguir un aumento lo más rápido posible de la concentración del antibiótico en la sangre. Existe por la misma razón un marcado interes en preparar también soluciones inyectables de este valioso antibiótico. Sin embargo la solución de esta tarea tropieza con considerables dificultades.

10

15



245548

25 NOV

20

25

30

A temperatura ambiente, el cloranfenicol es soluble en agua solo hasta el 0,4%; pero esta concentración no es ni con mucho suficiente para una inyección intramuscular ni tampoco intravenosa. Los disolventes no acuosos para el cloranfenicol - según han revelado amplias investigaciones propias - provocan grandes daños en el tejido en forma de dolorosas tumefacciones y, bastantes veces, de graves necrosis, incluso en aquellos casos en los que el disolvente es en sí fisiológicamente indiferente; este inconveniente se pone particularmente de manifiesto en las inyecciones intramusculares. Esto es también válido para las soluciones del cloranfenicol en mezclas de dichos disolventes con agua, ya que el necesario contenido de ellos para obtener soluciones estables rebasa con mucho el límite de tolerancia.

35

40

Por lo tanto es comprensible que las soluciones inyectables oportunamente sugeridas del cloranfenicol, por ejemplo en glicoles de alta concentración y amidas sustituidas de ácidos grasos (vease entre otras, Patente alemana Nº 852.123), no hayan conseguido introducirse en la terapéutica. Según ha revelado la revisión farmacológica, no son utilizables principalmente para aplicaciones intramusculares a causa de las graves lesiones tisulares. En cierto aspecto esto es también válido para las suspensiones cristalinas, asimismo conocidas, del cloranfenicol en agua o aceite; estas son empero, sobre todo insuficientes en lo que respecta a la concentración asequible en la sangre. Las concentraciones en sangre insatisfactorias son resultado de los ésteres del cloranfenicol solubles en agua, propuestos hasta ahora todavía

45



245548

25 NOV 58

50 para la administración parenteral, tales ésteres como por ejemplo, el 3-succinato preferentemente investigado, son desde luego fácilmente solubles en agua en forma de sus sales neutrales por ejemplo sales sódicas, y sus soluciones son también in-
55 yectables sin causar reacción en gran modo, pero según se desprende del ensayo de actividad biológica, el succinato produce en la sangre una concentración considerablemente menor que la administración de la misma cantidad de cloranfenicol propiamente dicho. (La causa de ello es, por cierto, la mala escindibilidad del succinato en el cuerpo en el cloranfenicol eficaz por si solo).

60 Ahora se ha descubierto que mediante la presencia de ésteres bajos del cloranfenicol aumenta en varias veces la solubilidad en agua del cloranfenicol, por otra parte las soluciones de cloranfenicol que contienen un éster de esta clase se pueden diluir con agua sin precipitación. La aplicación de este principio permite, entre otras cosas, administrar ya el cloranfenicol también por vía parenteral, de preferen-
65 cia en la forma de administración intramuscular particularmente deseada en muchos casos, en dosificación suficiente y sin ningún perjuicio para el organismo (por ejemplo por modificaciones tisulares necróticas.).

70 Por ésteres "bajos" hay que entender aquí aquellos con un contenido máximo de 10 átomos de carbono en el grupo éster, en los miembros superiores se observa un marcado descenso de la eficacia. Como apropiados se han evidenciado no solo los monoésteres del cloranfenicol sino también los diésteres así como mezclas de los mismos. Los ésteres pueden derivar tanto de ácidos orgánicos mono y polivalentes, o bien, de sus productos de sustitución, como de ácidos inorgánicos
75 (ácido nítrico, ácido clorhídrico, ácido fosfórico, etc.) Según

245548



25 MAY

nuestras investigaciones los siguientes ésteres de ácidos orgánicos son los que revelan el efecto sugerido por el invento:

- | | | |
|----|---------------------------------------|---|
| | O_3 -succinato | O_3 -metoxi-etoxi-etoxi-acetato |
| 80 | O_3 -maleinato | O_1, O_3 -di-(metoxi-etoxi-etoxi-acetato) |
| | O_3 -diacetil-tartrato | O_3 -tetrahidrofurfuril-oxi-acetato |
| | O_3 -ftalato | O_1, O_3 -di-(tetrahidrofurfuril-oxi-acetato) |
| | O_3 -acetato | O_3 -1,3-dimetoxi-isopropoxi-acetato |
| 85 | O_1, O_3 -diacetato | O_3 -acetilglicolato |
| | O_1 -etoxi-acetato | O_3 -acetacetato |
| | O_3 -etoxi-acetato | O_3 -monometil-succinato |
| | O_1, O_3 -di-(etoxi-acetato) | O_3 -monometil-malonato |
| | O_3 -metoxi-etoxi-acetato | O_3 -metil-glicolato |
| 90 | O_1, O_3 -di-(metoxi-etoxi-acetato) | O_1, O_3 -di-(metil-glicolato) |

El efecto hallado, elevador de la solubilidad o estabilizador de los ésteres mencionados no está ligado sistemáticamente, al parecer, a una propia solubilidad o a la de sus sales en agua; la mayor partes es, desde luego, difícilmente soluble.

De todos modos, para la realización del invento con ésteres difícilmente solubles es ventajoso o necesario preparar primero soluciones de éstos ésteres en disolventes orgánicos miscibles con agua. Estos disolventes por supuesto, tienen que ser indiferentes frente al cloranfenicol y sus ésteres, después tienen que ser fisiológicamente indiferentes - al menos en las condiciones de concentración de las soluciones finales aplicadas terapéuticamente. Los disolventes que cumplen estas condiciones son, entre otros los siguientes:

100



25 NOV

109	Dietilenglicol-dimetiléter	Dietilformamida
	Dimetilsulfóxido	Dietilacetamida
	Dimetilformamida	Tetrahidrofururol-metiléter
	Dimetilacetamida	Glicerín-metiléter

110 Para la realización del invento no es en modo alguno necesario emplear los ésteres estabilizadores o favorecedores de la solución como tales, también se puede - en algunos casos ventajosamente - contribuir a su formación solo durante el proceso de disolución en presencia de cloranfenicol en exceso, por ejemplo mediante el uso del correspondiente anhídrido

115 de ácido. Si se utilizan ésteres de ácidos que contienen un grupo formador de sales, se dará lugar a una formación de sales convenientemente por adición de la cantidad equivalente de álcali o de otra sustancia básica por ejemplo de una amina fisiológicamente indiferente. En casos especiales puede ser

120 ventajoso para la ulterior estabilización de las soluciones utilizar adicionalmente agentes mediadores en sí ya conocidos tales como por ejemplo úrea o sus productos de sustitución, o uretano; este efecto es muy sorprendente en cuanto al hecho

125 de que tales agentes mediadores ya conocidos no producen por sí solos - o a lo sumo solamente un insignificante - aumento de solubilidad del cloranfenicol en líquidos acuosos.

130 El procedimiento según el invento para aumentar la solubilidad de cloranfenicol en líquidos acuosos por medio de ésteres "bajos" del cloranfenicol tiene - como ya se hizo destacar - una singular importancia para la elaboración de soluciones inyectables de este valioso antibiótico. Las soluciones inyectables obtenidas de múltiple concentración (hasta el



245548

25 NOV

135 30% en materia activa y más todavía) se distinguen por una buena
tolerancia (sobre todo tolerancia tisular), puesto que en ellas
el contenido de disolventes orgánicos (siempre que los mismos
se hayan utilizado para la disolución primaria de los ésteres)
está siempre dentro del límite de tolerancia, en tanto que
140 los ésteres del cloranfenicol son fisiológicamente indiferentes
y por sí mismos contribuyen al deseado efecto terapéutico de-
bido a su descomposición más o menos rápida en forma de cloran-
fenicol.

145 Los líquidos inyectables a preparar según el invento
poseen, desde luego, buena estabilidad aunque en la práctica
con respecto a la sensibilidad de la mayoría de los ésteres em-
pleados frente a influencias hidrolíticas, a la larga es más
conveniente subdividir el proceso según el invento
en forma de preparar primero, en un disolvente orgánico anhidro
de la clase arriba mencionada (la "sustancia generatriz" a con-
150 servar de cualquier manera deseada), una solución que contenga
el cloranfenicol y el éster así como - eventualmente - un agen-
te mediador oportunamente conocido, y de diluirla acto seguido
con agua para obtener la auténtica solución inyectable poco
antes de su administración, lo cual puede hacerse por el pro-
155 pio médico. Por lo demás, el tratamiento de las soluciones
inyectables del cloranfenicol a preparar según el procedimiento
(valor pH esterilización etc.) se lleva a cabo ateniéndose a
las debidas precauciones.

E j e m p l o s

160 1.- Una suspensión de 4 g de cloranfenicol en una solución
de 5,5 g de cloranfenicol- O_3 -succinato en forma de su sal



245548

25

- 165 sódica en 100 cm^3 de agua, se lleva a solución mediante un corto calentamiento. Esta solución queda clara después del enfriamiento mientras que una solución de 0,6 g de cloranfenicol en 100 cm^3 de agua caliente presenta enseguida, en el enfriamiento precipitaciones cristalinas.
- 170 2.-De una solución de 1 g de cloranfenicol en 2 cm^3 de dimetilsulfóxido se precipita inmediatamente el cloranfenicol en la dilución con 10 cm^3 de agua. En cambio, si a la solución de partida se le han agregado 1,4 g de sal sódica del cloranfenicol- O_3 -succinato, con la dilución con la misma cantidad de agua se obtiene entonces una solución clara, de la cual no se precipita ninguna sustancia, ni siquiera después de varios días.
- 175 3.-Una solución de 1,89 g de cloranfenicol, 2,0 g de dimetilúrea y 0,15 g de cloranfenicol- O_3 -metoxi-etoxi-acetato en 2 cm^3 de dimetilsulfóxido permanece clara después de la dilución con agua, mientras que sin adición del éster del cloranfenicol se precipita con agua a partir de una mezcla normalmente igual.
- 180 4.-En una mezcla de $0,4 \text{ cm}^3$ de dimetilsulfóxido y $0,2 \text{ cm}^3$ de dietilenglicol-dimetileter se disuelven 500 mg de cloranfenicol y 635 mg de cloranfenicol- O_3 -succinato. Después de agregar 160 mg de sosa y agua destilada hasta 4 ml, se obtiene una solución clara con un contenido de cloranfenicol del
- 185 25% en total.
- 5.- 10 g de cloranfenicol y 13,8 g de la sal sódica del cloranfenicol- O_3 -succinato se disuelven en 16 cm^3 de tetrahidrofurfuril-metiléter. Para obtener una solución de cloranfenicol al 25% se diluye con agua hasta 80 cm^3 .



25 NOV

- 190 6.- Una solución de 2,0 g de cloranfenicol y 0,206 g de anhídrido de ácido succinico en 1,4 cm³ de N,N-dimetil-metoxiacetamida se calienta durante 60 minutos hasta 110°. Después de la adición de 5,1 cm³ de una solución de sosa al 4,3% se obtiene una solución clara con un contenido de cloranfenicol del 25% en total.
- 195 7.- Una solución de 2,0 g de cloranfenicol en 1,6 cm³ de dietilenglicol-dimetiléter ("Diglime") se mezcla con 0,3 g de anhídrido de ácido succinico y después de calientarse la mezcla 90 minutos hasta 110°. Mediante la adición de una solución de 350 mg de sosa en 4,9 cm³ de agua se obtiene una solución clara.
- 200 8.- Una solución de 2,0 g de cloranfenicol en 0,9 cm³ de dietilenglicol-dimetiléter + 0,5 cm³ de dimetilacetamida se mezcla con 0,25 g de anhídrido maleico y después se calienta la mezcla 60 minutos hasta 110°. Por adición de una solución de 300 mg de sosa en 5,1 cm³ de agua se obtiene una solución clara.
- 205 9.- 0,5 g de cloranfenicol y 0,69 g de cloranfenicol-3-dimetilglicinato-hidrocloruro (correspondiente a 0,5 g de cloranfenicol) se disuelven en 1,0 ml de dimetilmetoxiacetamida y la solución se diluye con agua hasta 4 ml. Se obtiene así una solución clara con un contenido total de cloranfenicol del 25%.
- 210 Con el mismo resultado se puede introducir el sulfato de cloranfenicol-3-glicinato o el cloruro de cloranfenicol-3-betainato.
- 215



. - . N O T A . - .

Se reivindica como nuevo y de propia invención:

220 1.- Procedimiento para la elaboración de soluciones del cloranfenicol en líquidos acuosos, caracterizado porque como disolvente se emplea éster del cloranfenicol, en el que el grupo éster contiene como máximo 10 átomos de carbono.

225 2.- Procedimiento según reivindicación 1, caracterizado porque adicionalmente, se emplean agentes mediadores en sí ya conocidos, por ejemplo ureas o uretanos.

230 3.- Procedimiento según reivindicaciones 1 y 2, caracterizado porque las soluciones del cloranfenicol en disolventes orgánicos tolerables miscibles con agua se mezclan con los citados ésteres así como - eventualmente - con agentes mediadores conocidos, y las mezclas obtenidas se diluyen con agua hasta la concentración deseada.

235 4.- Procedimiento según reivindicación 1-3, caracterizado porque la formación del éster del cloranfenicol solo se produce durante la preparación de las soluciones a elaborar según el procedimiento, por ejemplo, por adición del correspondiente anhídrido de ácido a la solución de cloranfenicol.

240 5.- Procedimiento según reivindicación 1-4, caracterizado porque se hace uso del cloranfenicol-3-succinato y de sus sales respectivamente.

6.- PROCEDIMIENTO PARA LA ELABORACION DE SOLUCIONES DEL CLORANFENICOL EN LIQUIDOS ACUOSOS.

245 Tal como se describe y reivindica en la presente Memoria Descriptiva que consta de nueve hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 25 NOV 1958

Carlo J. J. J.