

265597



31 MAR

265597

# MEMORIA DESCRIPTIVA

que se acompaña a la solicitud de una

PATENTE DE INVENCION

por veinte años en España, por "UN METODO PARA LA

PREPARACION DE UN NUEVO Y UTIL DERIVADO DEL ANTIBIO-

TICO KANAMICINA"

a favor de

BRISTOL-MYERS COMPANY,

domiciliado en Thompson Road, East Syracuse, NEW YORK.

INVENTORES: Frank H. Buckwalter }  
Alphonse P. Granatek } norteamericanos.

PRIORIDAD: Solicitud Pat. EE.UU. No. 14.545 del 14  
de marzo de 1960.

2655,947



Este invento se refiere a la preparación de un nuevo agente terapéutico antibacteriano y, más especialmente, a la preparación del 3-fenilsalicilato de kanamicina.

El antibiótico denominado kanamicina es una sustancia conocida ya, estable, básica, soluble en agua, cuya preparación y propiedades se han descrito por extenso en la literatura del ramo.

Se sabe que dicho antibiótico, la kanamicina, es de acción eficaz contra bacterias grampositivas, gramnegativas y micobacterias. Se utiliza en el tratamiento de infecciones generales y se administra mediante inyección de la base libre, del clorhidrato o del sulfato. Normalmente el antibiótico no se administra por la vía oral para el tratamiento de infecciones generales, por cuanto la base y la mayoría de las sales que se habían preparado anteriormente se absorbían de modo deficiente en el tracto gastrointestinal. Sin embargo, es un hecho reconocido que un agente terapéutico que puede administrarse por la vía oral ofrece muchas ventajas con respecto a los agentes que necesitan inyectarse y el fin del presente invento es proporcionar un derivado del antibiótico kanamicina capaz de administrarse con éxito por la vía oral en el tratamiento de ciertas infecciones generales. Se ha visto que la preparación del agente terapéutico, 3-fenilsalicilato de kanamicina, ofrece una forma atóxica y útil de la kanamicina, que se absorbe bien en el tracto gastrointestinal y es útil en el tratamiento de infecciones de las vías urinarias.

El presente invento consiste en la preparación del compuesto 3-fenilsalicilato de kanamicina y se caracteriza por el hecho de que se agrega una solución de ácido 3-fenilsalicílico a una solución de la kanamicina base, obteniéndose de la solución resultante el producto que se desea, es decir, el 3-fenilsalicilato de kanamicina. En una forma preferida de este invento la solución resultante puede evaporarse hasta la sequedad, obteniéndose así el producto. Normalmente, en el presente invento se hace

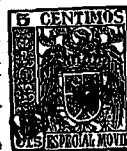


265597

uso del antibiótico kanamicina, que es una mezcla de los compuestos kanamicina A y B, que se obtienen directamente por procedimientos de fermentación y extracción conocidos en el arte. Sin embargo, si se desea, pueden emplearse separadamente los componentes, kanamicina A o kanamicina B, puros, de conformidad con el presente invento. Ambas formas de kanamicina tienen una eficacia antibacteriana más o menos igual, excepto en lo que se refiere a las micobacterias; en este último caso se prefiere administrar la kanamicina A.

El producto 3-fenilsalicilato de kanamicina, preparado de acuerdo con el presente invento, se utiliza normalmente como el ingrediente activo de una composición terapéutica destinada a administrarse en alguna forma apropiada, por la vía oral. Así, por ejemplo, el nuevo agente terapéutico puede mezclarse con diluentes, materias de relleno, agentes dulcificantes o saporíferos, y prepararse en forma de tabletas o cápsulas. Ha de entenderse que pueden combinarse otros agentes de actividad terapéutica con el 3-fenilsalicilato de kanamicina, obteniéndose de ese modo una composición terapéutica de mayor utilidad. Como ejemplos de tales agentes adicionales pueden citarse los agentes lipotrópicos, los laxantes, agentes sedantes, agentes analgésicos, otras sustancias antibióticas, sulfonamidas, diuréticos y vitaminas.

Las dosis del nuevo compuesto quedan, por supuesto, a la discreción del médico, pero están comprendidas normalmente entre los límites de 1,0 y 10,0 g. al día, de preferencia como 2,5 g. al día, medidas con arreglo a la actividad de la kanamicina base. Con frecuencia se dividen las dosis administrándose, por ejemplo, una o dos cápsulas cuatro o seis veces al día; cada cápsula contiene el equivalente de la actividad de 250 a 500 mg. de kanamicina. Como resulta manifiesto a los entendidos en el arte, una cápsula que contiene 510 mg. de 3-fenilsalicilato de kanamicina



265597

es equivalente a la actividad de 250 mg. de kanamicina base. Una composición terapéutica preferida, en la que se incorpora el agente preparado con arreglo al presente invento, contiene por lo menos 250 mg. de 3-fenilsalicilato de kanamicina y por lo menos 50 mg. de un miembro que se escoge de entre el grupo que abarca la 2,6-diamino-3-fenilazopiridina. Una composición un poco diferente contiene por lo menos 250 mg. de 3-fenilsalicilato de kanamicina, 50 mg. por lo menos de un miembro escogido de entre el grupo que abarca la 2,6-diamino-3-fenilazopiridina, y por lo menos 250 mg. de una sulfonamida, escogida de entre el grupo que comprende el sulfisoxazol, la sulfacetamida, el sulfametiltiadiazol y mezclas de dichos compuestos.

Habiendo descrito en términos generales la naturaleza y usos del presente invento, podrá obtenerse una comprensión más cabal de los detalles del mismo con ayuda de los ejemplos que se dan a continuación y que están destinados a ilustrar el invento, sin que éste quede limitado a tales ejemplos.

#### EJEMPLO I

##### Preparación del 3-fenilsalicilato de kanamicina

Se agrega, con agitación, una solución de ácido 3-fenilsalicílico (61,95 g.) en 2200 ml. de metanol, a una solución de la kanamicina base (70,0 g.) en 210 ml. de agua destilada. Se obtiene una solución de color ambarino olaro, con cierta cantidad de precipitado. La solución se evapora hasta la sequedad, empleando metanol para ayudar a la desecación. El producto, 3-fenilsalicilato de kanamicina, tiene un peso de 133 g. y una potencia de 464 mcg. de actividad de kanamicina base por miligramo. El 3-fenilsalicilato de kanamicina A se prepara de acuerdo con el procedimiento antes descrito, pero empleando kanamicina A pura en lugar de la mezcla de kanamicinas A y B.



265597

EJEMPLO II

La capacidad del 3-fenilsalicilato de kanamicina para proporcionar cantidades útiles de actividad de kanamicina base en la orina se demuestra mediante ensayos clínicos en que se administra la droga a seres humanos. Se efectuaron ensayos separados, administrando sulfato de kanamicina a un grupo testigo, y 3-fenilsalicilato de kanamicina, de acuerdo con un plan tanto de dosis sencillas como de dosis periódicas. Se determinó luego la cantidad total de actividad de kanamicina base que se excretó en la orina de cada sujeto durante diversos periodos y se calculó el promedio, consignándose los resultados en los siguientes cuadros.

CUADRO I

Sulfato de kanamicina

Dosis: 1 cápsula, con 500 mg. de actividad de kanamicina base.

Paciente	0 a 6 horas			6 a 12 horas		
	Vol. (cc.)	Mcg./cc.	Mg. excretados	Vol. (cc.)	Mcg./cc.	Mg. excretados
1	590	4,5	2,65	360	3,65	1,32
2	90	120,0	10,8	160	26,0	4,16
3	715	1,1	0,79	160	4,5	0,73
4	500	4,8	2,4	640	4,2	2,69
5	220	18,0	3,95	315	9,4	2,96
6	50	7,9	0,39	80	20,5	1,64
7	845	8,3	7,0	670	3,1	2,09
8	725	6,0	4,35	210	5,0	1,05
9	180	17,5	3,15	300	7,1	2,13
10	385	6,0	2,31	930	1,6	1,49

Paciente	12 a 24 horas			Total de mg. excretados	% de la dosis excretada
	Vol. (cc.)	Mcg./cc.	Mg. excretados		
1	580	2,4	1,38	5,35	
2	280	5,30	1,48	16,44	
3	515	0,53	0,27	1,79	
4	875	—	—	5,09	
5	435	0,96	0,43	7,34	
6	660	1,63	1,08	3,11	
7	1085	2,4	2,60	11,69	
8	760	—	—	5,40	
9	1135	1,96	2,23	7,51	
10	1350	0,85	1,14	4,94	
PROMEDIO				6,87	1,37





265597

Paciente	30 a 35 horas			36 a 48 horas		
	Vol. (cc.)	Mcg./cc.	Mg. excretados	Vol. (cc.)	Mcg./cc.	Mg. excretados
1	975	<1,0	—	625	6,5	4,1
2	900	<1,0	—	650	9,4	6,1
3	875	2,8	2,4	300	39,0	11,7
4	450	3,5	1,6	700	7,3	5,1
5	350	17,0	6,0	350	5,9	2,1

Paciente	48 a 54 horas			54 a 60 horas		
	Vol. (cc.)	Mcg./cc.	Mg. excretados	Vol. (cc.)	Mcg./cc.	Mg. excretados
1	260	55,0	14,3	270	3,7	11,0
2	780	20,0	15,6	530	4,8	2,5
3	125	95,0	11,9	300	16,0	4,8
4	150	240,0	36,0	1010	18,0	18,2
5	80	340,0	27,2	120	46,0	5,5

Paciente	60 a 72 horas			Total de mg. excretados	% de la dosis excretada
	Vol. (cc.)	Mcg./cc.	Mg. excretados		
1	660	7,6	5,0	51,1	1,7
2	1120	11,0	12,3	61,6	2,05
3	220	70,0	15,4	93,4	3,11
4	630	3,7	2,3	72,9	2,42
5	520	19,0	9,9	111,3	2,71
PROMEDIO				78,0	2,60

Puede observarse por los cuadros preinsertos que el 3-fenil-salicilato de kanamicina se absorbe en un grado mucho mayor que el sulfato de kanamicina, medida la absorción de acuerdo con la actividad antibiótica presente en la orina. Estos ensayos indican, pues, claramente que el compuesto del presente invento es útil para combatir infecciones de las vías urinarias, en las que es activa la kanamicina contra organismos productores de enfermedades. Hablando en términos específicos, resulta manifiesto por el Cuadro I que la administración por la vía oral de una dosis de 500 mg. de sulfato de kanamicina (medida con arreglo a la actividad de la kanamicina base) da por resultado la excreción de una cantidad media de 6,87 mg., o sea 1,37% de la dosis administrada. Sin embargo, como muestra el Cuadro II, la administración por la vía oral de una dosis semejante de 3-fenilsalicilato de kanamicina produjo la excreción de 19,6 mg., o sea 3,9% de la



265597

dosis administrada. El Cuadro III hace ver claramente que cuando se prolongan las dosis, la cantidad excretada por término medio, en microgramos por centímetro cúbico, aumenta también y la cantidad total media excretada durante el período del ensayo es de 78 mg., o sea 2,60% de la dosis.

EJEMPLO III

5

En la preparación de las cápsulas de 3-fenilsalicilato de kanamicina empleadas en los ensayos clínicos que se describen en el Ejemplo II preinserto, una cantidad de 51 g. de 3-fenilsalicilato de kanamicina con una potencia de 490 mg. de actividad de kanamicina base por miligramo se dividió en 100 partes iguales, que se pusieron en 100 cápsulas No. 60. Cada cápsula de 510 mg. de 3-fenilsalicilato de kanamicina contenía el equivalente de 250 mg. de actividad de kanamicina base.

10



REIVINDICACIONES

En resumen: la Patente de Invención cuyo registro se solicita recaerá sobre las reivindicaciones siguientes:

5 1. Un método para la preparación de un nuevo y útil derivado del antibiótico kanamicina, caracterizado por el hecho de hacer reaccionar una solución de ácido 3-fenilsalicílico con una solución de kanamicina base y el producto deseado, 3-fenilsalicilato de kanamicina, se obtiene de la solución resultante.

10 2. Un método, según la Reivindicación 1, caracterizado por el hecho de hacer reaccionar una solución alcohólica de ácido 3-fenilsalicílico con una solución acuosa de kanamicina base, y el producto deseado, 3-fenilsalicilato de kanamicina, se obtiene de la solución resultante.

15 3. Un método, según la Reivindicación 2, caracterizado por el hecho de hacer reaccionar una solución de ácido 3-fenilsalicílico en metanol con una solución acuosa de kanamicina base, empleándose el ácido 3-fenilsalicílico y la kanamicina base en una proporción de 2 moles a 1 mol, y el producto deseado, 3-fenilsalicilato de kanamicina, se obtiene de la solución resultante.

20 4. Un método, según las Reivindicaciones 1, 2 ó 3, caracterizado por el hecho de que el producto deseado, 3-fenilsalicilato de kanamicina, se obtiene evaporando la solución hasta la sequedad.

5. Se reivindica por último, como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención cuyo registro se solicita: "UN METODO PARA LA PREPARACION DE UN NUEVO Y UTIL DERIVADO DEL ANTIBIOTICO KANAMICINA".

25 Todo conforme queda descrito en la presente Memoria que consta de nueve páginas mecanografiadas.

Madrid, 11 de marzo de 1961

ALFONSO UNGRIA

pe *[Handwritten signature]*