



26 84 4 9

26 84 4 9

## MEMORIA DESCRIPTIVA

que se acompaña a la solicitud de una

PATENTE DE INVENCION

por VEINTE años en España, por "PROCESO PARA LA PRE-

PARACION DE UN MIEMBRO DEL GRUPO CONSISTENTE EN UNA

SAL DE PAMOATO ACIDO DE FURALTADONA Y UN HIDRATO DE

LA MISMA".

a favor de

THE NORWICH PHARMACAL COMPANY,

domiciliado en NORWICH, New York, EE.UU.

INVENTOR: Claude Franklin Spencer, de nacionalidad nor-  
teamericana.

PRIORIDAD: Sol. Pat. EE.UU. nº 42.205, del 12-7-60.



26 84 4 9

Esta invención se relaciona con pomato ácido de furultadona y sus hidratos, métodos para su preparación y suspensiones farmacológicas que los contienen.

5 La furaltadona es el nombre genérico del agente químico terapéutico N-(5-nitro-2-furfurilideno)-3-amino-5-(N-morfolinil)metil 2-oxazolidona. Este agente y varias sales del mismo se describen en la Patente estadounidense nº 2.802.002.

10 La furaltadona es una sustancia muy amarga. Esta característica no presenta problema alguno para su administración oral en forma de tabletas, cápsulas o similares, cuando tales formas de dosificación son fácilmente aceptables por el huésped. Presenta un inconveniente para el uso de la furaltadona en forma de suspensión, dispersión o similar, cuando el sabor de la misma es un factor muy de tener en cuenta. Tales formas de dosificación están especialmente indicadas en pediatría.

15 He comprobado que la furultadona forma una sal con el ácido pomico que evita esencialmente el sabor amargo que acompaña a la furaltadona y que puede formularse fácilmente en una suspensión, dispersión o similar farmacológicamente aceptables para su administración oral en el tratamiento de infecciones causadas por bacterias  
20 tales como el Staphylococcus aureus positivo, Streptococcus hemolítico o Escherichia coli. Esta sal, oralmente administrada en la forma anterior a ratones mortalmente infectados con Staphylococcus aureus en una dosis simple de 100 mg./Kg., media hora después de la infección, tiene por resultado una supervivencia de un 53% de los animales así tratados, mientras que la mortalidad de animales análogamente infectados y no tratados es del 98%. Tal dosis es bien tolerada  
25 y es bastante inferior al LD<sub>50</sub> de más de 4600 mg./Kg.

30 La preparación de la sal de esta invención se lleva a cabo fácilmente agrupando el catión furultadona y el anión de ácido

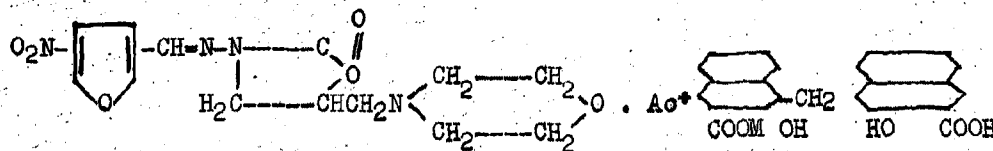
26 84 4 9



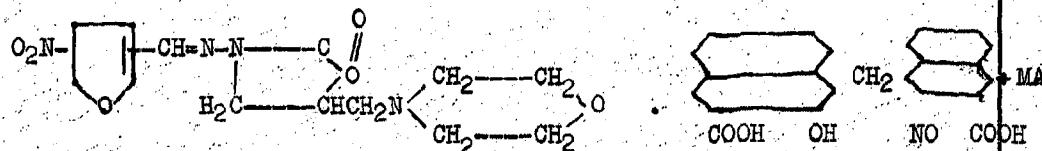
pamoico en un medio reactivo inerte.

Los métodos que actualmente se consideran para la preparación de la nueva sal, aparecen ilustrados en el siguiente esquema:

5



10



En este esquema, Ac representa un ácido tal como el clorhídrico, sulfúrico, fosfórico, p-tolueno sulfónico o ácidos análogos cuya sal de furaltadona es fácilmente soluble en agua, y M representa sodio, potasio o catión análogo cuyo pamoato ácido es bastante más soluble en agua que el ácido pamoico.

15

Medios adecuados en los que llevar a cabo la preparación de la nueva sal son aquellos en los que los reactivos sean por lo menos parcialmente solubles y que sean inertes respecto a cada reactivo. Tales medios comprenden agua, alcoholes, dioxano, dimetil-formamida, ácido acético, piridina y mezcla de los mismos.

20

De acuerdo con estos métodos, la formación salina tiene lugar tras la mezcla de los reactivos, Esta formación salina puede acelerarse aplicando calor a la mezcla reactiva. La sal formada es fácilmente recuperada por filtración.

25

El método que corrientemente se prefiere para la preparación de pamoato ácido de furaltadona consiste en calentar una solución acuosa de hidrocioruro de furaltadona a unos 50°C, añadirle una suspensión acuosa de pamoato monopotásico al tiempo que se

30



26 84 4 9

agita y, cuando se completa la reacción, filtrar y secar el producto. El siguiente ejemplo es ilustrativo del método que actualmente prefiero.

Ejemplo 1.

1. Preparación y composición de pamoato de ácido de furaltadona.

Se calienta a unos 50 grados una solución de 505 gramos (1,4 molécula-gramo) de hidrocioruro de furaltadona en 6 litros de agua en un matraz de 22 litros mediante vapor de agua y se agita vigorosamente mientras se añade durante un período de 2 horas y cuarto aproximadamente una suspensión de 595 g. (1,4 moléculas-gramo) de pamoato monopotásico en 12 litros de agua. Tras la adición del pamoato, se interrumpe el vapor de agua y se continúa la agitación durante toda la noche. El producto es filtrado, lavado con agua, mezclado en un matraz de 12 litros con 5 litros de agua y agitado durante media hora, filtrado de nuevo y secado a 60 grados durante la noche. La producción de pamoato ácido de furaltadona es de 1001 g. (89%).

En la reacción anteriormente ilustrada, el pamoato ácido de furaltadona se asegura en forma hidratada. Ordinariamente se obtiene un hidrato que contiene aproximadamente 4-1/2 moléculas-gramo de agua y tiene una fórmula empírica  $C_{36}H_{32}N_4O_{12} \cdot 4\frac{1}{2}H_2O$ , cuyo análisis es el siguiente:

	<u>Calculado</u>	<u>Observado</u>
C	54,47	54,44
H	5,21	4,94
E 1% a 365 mu 1 cm.	291	287

La forma hidratada puede liberarse del agua adherida mediante secado a un peso constante a 110 grados al vacío, tras lo cual se obtiene el siguiente análisis:



6 8 4 4 9

	<u>Calculado</u>	<u>Observado</u>
Pérdida de peso	10,22	10,39
C	60,67	60,29
H	4,53	4,64

5 En la composición de dosificaciones farmacéuticas en forma de suspensiones, dispersiones, etc., el pamoato ácido de fural-  
tadona hidratado y deshidratado es útil, prefiriéndose sin embargo  
la forma hidratada, de más fácil obtención.

10 La preparación de suspensiones conteniendo pamoato ácido de fural-  
tadona se lleva a cabo fácilmente de acuerdo con la acepta-  
da práctica de composición farmacéutica, usando excipientes y coad-  
yuvantes farmacéuticos fácilmente esquivables. Una versión ilustrativa  
se representa mediante la siguiente formulación:

	<u>Ingredientes</u>	<u>Peso en gramos</u>
15	Pamoato ácido de furaltadona hidrato	25,0
	Polímero carboxi-vinilo (carbopol R 934)	4,0
	Hidróxido sódico	1,332
	Monoalurato de sorbitano etoxilado (Tween R 20)	5,0
	Glicerina	126,0
	Solución de sorbitol (70%)	150,0
	Metil p-hidroxibenzoato	1,2
	p-hidroxibenzoato de propilo	0,2
	Sodio de sacarina	1,25
25	Aroma de fruta mezclada artificial	1,0
	Agua, lo que se precise hasta	1000,0

30 El polímero carboxi-vinilo se añade a 600 gramos de agua en una mezcladora y se agita durante media hora aproximadamente. Se  
pasa esta solución a un agitador, del tipo Erweka, por ejemplo, y se  
neutraliza con 66 gramos de una solución de hidróxido sódico al 2%,  
tras lo cual se forma un gel.

35 Se calienta la glicerina a unos 80°C y se disuelve en ella los p-hidroxibenzoatos de metilo y propilo. Se enfría la solución  
y luego se le añade el monoalurato de sorbitano etoxilado. Esta so-  
lución se combina con el gel en el agitador.

El sodio de sacarina se disuelve en la solución de sorbi-



26 84 4 9

tol, se enfría y luego se le añade al aroma. Esta solución es combinada con el gel.

5 El pamoato ácido de furaltadona hidrato se añade al gel mientras funciona el agitador, de una manera lenta para reducir al mínimo la incorporación de aire. El mezclado se continúa hasta que se ha obtenido una mezcla uniforme. Seguidamente se constituye la carga hasta su peso con agua, se homogeneiza y se envasa.

REIVINDICACIONES

10 En resumen: la Patente de Invención que se solicita recaerá sobre las reivindicaciones siguientes:

15 1. Proceso para la preparación de un miembro del grupo consistente en una sal de pamoato ácido de furaltadona y un hidrato de la misma, que comprende la interacción provocada del catión furaltadonax y el anión ácido pamoico en presencia de un medio reactivo acuoso inerte.

20 2. Proceso para la preparación de un miembro del grupo consistente en una sal de pamoato ácido de furaltadona y un hidrato de la misma, que comprende la interacción provocada del catión furaltadona y el anión ácido pamoico en un medio reactivo acuoso inerte y bajo la influencia de calor.

3. Proceso para preparar una sal de pamoato ácido de furaltadona que comprende la agrupación del catión furaltadona y el anión ácido pamoico en un medio no reactivo.

25 4. Proceso para la preparación de pamoato ácido de furaltadona que comprende la agrupación de una sal soluble de furaltadona y una sal soluble de ácido pamoico en un medio no reactivo y el aislamiento del producto insoluble de la reacción.

5. El proceso de la reivindicación 4, en el que la sal soluble de furaltadona es el hidrocloreuro.

30 6. El proceso de la reivindicación 4, en el que la sal so-



luble de ácido pomaico es monopotasio.

208449

7. Se reivindica por último, como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita: "PROCESO PARA LA PREPARACION DE UN MIEMBRO DEL GRUPO CONSISTENTE EN UNA SAL DE PAMOATO ACIDO DE FURALTADONA Y UN HIDRATO DE LA MISMA".

5

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

Madrid, 21 junio de 1961

ALFONSO UNGRIA