



298342

P A T E N T E  
D E  
I N V E N C I O N

por "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE UNA SAL COM-  
PLEJA DE ESTREPTOMICINA", a favor de la razón social española  
SOCIEDAD ESPAÑOLA DE ESPECIALIDADES FARMACO-TERAPEUTICAS,  
S.A., domiciliada en BARCELONA, Avda. San Antonio Nº Claret  
nº 173.

- . -  
MEMORIA DESCRIPTIVA

- Después del descubrimiento de la Estreptomycina  
y Dihidroestreptomycina, su utilización en forma de sulfatos  
ha ido aumentando, a pesar de que los antibióticos obtenidos  
por fermentación de los microorganismos del género Streptomy-  
ces, trae consigo alteraciones que interesan al sistema ner-  
vioso y de una manera particular al octavo par de nervios  
craneales, produciendo fenómenos de neurotoxicidad debidos  
también a que los dos antibióticos se utilizan generalmente  
en tratamientos antituberculosos, siendo necesarios periodos  
de cura largos y se observan por lo tanto fenómenos de to-  
xicidad crónica.
- 5.
- 10.



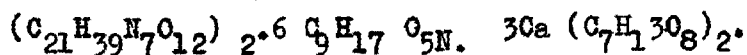
2 98342

El estudio de la toxicidad de la Estreptomicina y Dihidroestreptomicina, ha inducido al conocimiento de nuevos compuestos que produzcan síntomas de toxicidad tanto aguda como crónica más reducidos.

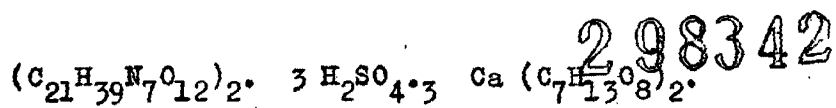
5. Keller y Krueppe desde 1.955. iniciaron un conjunto de pruebas encaminadas a encontrar una substancia que reduzca la toxicidad de los antibióticos obtenidos del *Streptomyces*, encontrando que las sales pantoténicas de los citados antibióticos, tenían una menor toxicidad vestibular que los correspondientes sulfatos. (*Azneimittel-Forschung* 5,170,1955).

10. En siguientes publicaciones Heller y Krueppe (*Azneimittel-Forschung* 6,61 y 585, 1956), demuestran la acción del calcio sobre el efecto de desintoxicante de las citadas sales, y posteriormente Kimmesle y Goesswold, han demostrado que el calcio es responsable de la disminución de toxicidad de los pantotenatos de Estreptomicina y Dihidroestreptomicina.

15. En base de estas experiencias y lo realizado por Bogert y Solomons, la solicitante, ha descubierto un nuevo procedimiento para preparar la sal compleja de estreptomicina y calcio, llamada panto-heptagluconato de cal y estreptomicina cuya fórmula es:



20. Para ello, se prepara una solución del complejo hepta-gluconato de calcio y de estreptomicina sulfato, según procedimiento descrito en *IL FARMACO ED. SC. Vol. XII, fasc. 11, pág. 903-904* de Noviembre de 1957 y cuya fórmula química, es:



- Sobre esta solución y en cantidades estequiométricas, se añade una solución previamente preparada y a la concentración deseada de pantotenato de calcio. Enfriada la solución a baja temperatura, de 5-10°C., y después de un cierto tiempo, se separa algo de sulfato de cal, quedando una solución compleja de pantotenato-heptagluconato de cal y estreptomycin sulfato, la cual puede separarse al estado sólido, transformando el medio acuoso en que se ha realizado la reacción en hidroalcohólico, dado que esta nueva sal de estreptomycin, es insoluble en alcohol.
- 5.
- 10.

A continuación se describe un caso de realización práctica, a título de ejemplo, no limitativo.

- En un matraz de 1 litro de fondo redondo provisto de un agitador mecánico y conteniendo 300 cc de agua destilada a la temperatura ambiente y en fuerte agitación, se añade:
- 15.

12,91 gramos de hepta-gluconato de cal y

27,25 gramos de estreptomycin sulfato

- con lo cual se obtiene una solución de la sal compleja de heptagluconato de cal y sulfato de estreptomycin.
- 20.

A esta solución en continua agitación y a la misma temperatura ambiente, se incorporan poco a poco:

13,36 gramos de pantotenato de cal

- hasta lograr una solución perfecta de, pantotenato-hepta-gluco-
- 25.



298342

nato de cal y estreptomocina sulfato, que dejada en frigorífico a una temperatura de 5°G, separa una parte de sulfato de calcio.

5. Separado el sulfato de calcio por filtración, se puede precipitar la nueva sal compleja de estreptomocina, transformando el medio acuoso en orgánico por adición de alcohol. También es factible sin pérdida de actividad antibiótica, separar la sal en forma pura y estable por medio de LIOFILIZACIÓN.

10. La invención, dentro de su esencialidad, puede ser llevada a la práctica en otras formas de realización que difieran en detalle de la indicada a título de ejemplo en la descripción, alcanzando a todas ellas, la protección que se recaba.

15. Podrá, por tanto, prepararse el producto empleando para ello los medios y aparatos más adecuados, con tiempo y temperaturas de reacción más convenientes en cada caso, quedando todo ello comprendido en el espíritu de las reivindicaciones.



298342

NOTA

Hecha la descripción del presente invento, se declara como nuevo y de propia invención, lo comprendido en las siguientes reivindicaciones.

5. 1. Un procedimiento para la preparación de una sal compleja de estreptomina, más concretamente de la sal compleja de estreptomina, llamada pantotenato-hepta-gluconato de cal y estreptomina sulfato, caracterizado por el hecho de obtenerse en solución, a partir de la solución acuosa del heptagluconato de cal y estreptomina sulfato, a la que se añade el pantetonato de cal, para separar por filtración posterior el sulfato de cal insoluble, separándose la sal compleja al estado sólido por adición del alcohol absoluto a su solución acuosa o bien por liofilización.
- 10.
15. 2. Un procedimiento para la preparación de una sal compleja de estreptomina.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva, que consta de cinco hojas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras, acompañadas de la documentación reglamentaria.

20.

Madrid, a 6 de Abril 1964

p.a.

J A I M E I S E R N  
P. P.  
*[Handwritten signature]*