



304

306406

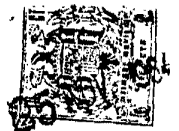
PATENTE DE INVENCION

que por veinte años se solicita a favor de la firma CHEMIE GRUNENTHAL
GmbH., domiciliada en Stolberg im Rheinland (Alemania), de nacionalidad
alemana, y que ha de recaer sobre "PROCEDIMIENTO PARA LA FABRICACIÓN DE
5 PANTOTENATOS ANTIBIOTICOS Y DISOLUCIONES APTAS PARA DEPÓSITO DE ESTAS
SALES"

=====

NOTA DE REIVINDICACIONES

Es ya conocido que los antibióticos básicos, especialmente la
Estreptomicina y sus productos de hidrogenación como la Dihidroestrep-
10 tomicina y Dihidrodeseoxiestreptomicina, así como la Neomicina, Viamicina,
Kanamicina, etc. poseen valiosas cualidades para el tratamiento de las
enfermedades infecciosas; pero también se conocen desgraciadamente, una
serie de efectos secundarios que dificultan considerablemente su empleo
en la práctica. Como tales efectos secundarios, son principalmente cono-
15 cidos los trastornos en la cuantía de la audición y del equilibrio, así



como de la funcion renal. Es ademas conocido que los efectos secundarios de los mencionados antibi6ticos pueden ser ampliamente excluidos si dichos antibi6ticos se transforman en sales con 6cido pantot6nico (como por ejemplo, se cita en Arzneimittel-Forschung 5, (1955) 170-176 y 6
5 (1956 (61-66)).

Los pantotenatos antibioticos se han venido fabricando, en la pr6ctica, hasta ahora, a partir de los sulfatos de los antibi6ticos, combinandolos con pantotenato de calcio o de sodio. Al hacerlo asi sucedia que, operando con soluciones acuosas no se evitaba que canti-
10 dades m6s o menos grandes de las sales inorg6nicas formadas permanecieran en la soluci6n. Para disminuir la solubilidad de las sales inorg6nicas tenia, por lo tanto, que mezclarse, por ejemplo, la mezcla reactiva con alcohol, con lo cual se hacian necesarias varias nuevas operaciones que condicionaban un encarecimiento del procedimiento de
15 fabricaci6n. El tambien ya propuesto empleo de, por ejemplo, sales de bario, es peligroso por razones toxicol6gicas.

La presente invenci6n se refiere, pues, a un nuevo procedimiento para la fabricaci6n de sales de 6cido pantot6nico de antibi6ticos b6sicos, que consiste en que los fosfatos de los antibi6ticos, en presencia de
20 iones de amoni6co y, en ciertos casos, en presencia de iones de fosfato, se combinan con una cantidad calculada de pantotenato magn6sico. El fosfato de magnesio-amonio o su hidrato asi formado es tan dificilmente soluble que se ahorran medidas especiales para alejar parte que todavia permanecen en la soluci6n, sobre todo porque esta sal o sus partes cons-
25 titutivas, en las concentraciones a considerar, no ofrecen fisiologicamente reparo alguno. Mediante el nuevo procedimiento quedan obviadas, pues, las dificultades existentes hasta ahora.

Respecto a la cuesti6n de las cantidades proporcionales a emplear de los elementos participantes en la reaccion, efectuense como sigue:

30 En el pantotenato magn6sico est6n contenidos 2 restos de 6cido



formación tiene lugar adecuadamente en caliente y bajo una buena
agitación; después, la mezcla reactiva se enfría, si es caso bajo
nueva agitación. Merced a esta medida se consigue que el hidrato de
fosfato-amonio-magnesio, formado por la transformación, cristalice
5 en forma fácilmente filtrable. La sucesión en la cual los elementos
participantes de la reacción se combinan no tiene importancia para
el éxito del presenta procedimiento. En general es, sin embargo,
conveniente disolver en una solución acuosa de una de las sales de
amonio uno de los otros partícipes de la reacción y entóces agregar
10 a esta mezcla una solución acuosa de los participantes de la reacción
que todavía se requieran. En el empleo preferente de sales de amonio
de los ácidos sulfurosos se disolverá adecuadamente en agua una sal
de éstas. La disolución se mezclará con el fosfato del antibiótico así
como, en su caso, con las cantidades requeridas de otros fosfatos y,
15 entonces, se agregará una disolución acuosa de pantotenato de magnesio.
El hidrato de fosfato-amonio-magnesio, ya separado, después de completa
precipitación, se retirará de la mezcla reactiva, por ejemplo mediante
filtrado. Si la reacción tiene lugar en presencia de sales de amonio de
los ácidos sulfurosos, entonces, la disolución, después de filtración
20 estéril y, en su caso, después de reducción de volumen es envasada como
tal, obteniéndose así, especialmente cuando se expulsa el aire de los
recipientes mediante gases inertes (por ejemplo nitrógeno), disoluciones
de los pantotenatos antibióticos aptas para depósito y, como tales,
utilizables terapéuticamente. También se pueden, sin embargo, aislar en
25 forma sólida, partiendo de la disolución, los pantotenatos antibióticos,
eliminando, por ejemplo el agua mediante liofilización, o bien mezclando
la solución acuosa con una sustancia miscible en agua, pero en la cual
no sean solubles los pantotenatos antibióticos, (tales sustancias son por
ejemplo, los alcoholes y las cetonas); los productos precipitados del
30 procedimiento pueden aislarse, por ejemplo, mediante filtración.



5 Cuando se emplean sales de amonio ácidas de ácidos pluribásicos o al agregarse fosfato de magnesio primario, desciende el PH de la mezcla reactiva en el curso de la reacción a un valor menor que 7. En estos casos debe procurarse que la mezcla reactiva permanezca neutral, lo que se consigue adecuadamente por adición de disolución acuosa de amoníaco o carbonato de amonio, etc., pues así, por una parte, la precipitación del hidrato de fosfato-amonio-magnesio se hace completa y, por otra parte, puede lograrse mejor el paso de los antibióticos en el pantotenato.

10 Los siguientes ejemplos sirven para un mejor esclarecimiento del procedimiento.

Ejemplo 1

6,8 g de fosfato de estreptomicina se disuelven en una solución de 1,4 g de sulfito de amonio $[(NH_4)_2SO_3 \cdot H_2O]$ y 1 g de trihidrato de trifosfato de amonio en 75 cm³ de agua. La disolución se calienta a 15 50°C y se mezcla, bajo buena agitación, con una disolución de 6,9 g de pantotenato de magnesio, en 25cm³ de agua. Bajo nueva agitación, se deja enfriar la Mezcla a aproximadamente 3 - 4°C y a esta temperatura se la deja reposar hasta que se haya posado. La solución clara se deja decantar, los residuos se agitan con 10 cm³ de agua fría y entonces se filtra. El filtrado se reúne a la solución decantada. La 20 disolución así obtenida de tripantotenato de estreptomicina, que todavía contiene sulfito de amonio se contrae a un volumen de 23 cm³, se filtra esterilmente y se envasa en ampollas en ambiente de nitrógeno. La disolución obtenida contiene, en 1 cm³, 532 mg. de tripantotenato de estreptomi- 25 cina, que corresponden a 250 mg de estreptomicina base.

Ejemplo 2

30 Se procede como en el ejemplo 1 empleándose, sin embargo, en lugar del trifosfato de amonio, 0,66 g de difosfato de hidrógeno de amonio. Al agregar la solución de pantotenato de magnesio se agrega simultáneamente una solución acuosa adelgazada de amoníaco, para que el valor PH de la

306406



mezcla reactiva permanezca siempre en 7.

Ejemplo 3

Se disuelven en 6,8 g de fosfato de dihidroestreptomicina en una solución de 1 g de trihidrato-fosfato-triamonio en 75 cm³ de agua. La disolución obtenida se calienta a 50°C y se mezcla, bajo agitación, con una solución de 6,9 g de pantotenato de magnesio en 25 cm³ de agua. Bajo nueva agitación, se deja enfriar la mezcla a aproximadamente 5°C. Después de algunas horas, se filtra y el filtrado se evapora al vacío a una temperatura inferior a 0°C. Se obtiene tripantotenato de estreptomicina en rendimiento casi cuantitativo.

Ejemplo 4

Se procede como en el ejemplo 1 o 2, empleando, sin embargo, en lugar del fosfato de estreptomicina, 6,8 g de fosfato de dihidroestreptomicina y se obtiene así una disolución estable de tripantotenato de dihidroestreptomicina.

Ejemplo 5

Se disuelven 5,68 g de fosfato de viomicina $[(C_{18}H_{31} - 33^0N_9)_3 - (CH_3PO_4)_2]$ en una disolución de 2 g de hidrosulfito de amonio, en 50 cm³ de agua y, después de calentarlo a 60°C, bajo agitación, se mezcla el todo con una disolución de 6,9 g de pantotenato de magnesio en 25 cm³ de agua y, simultáneamente, con una solución acuosa adelgazada de amoníaco, para que el valor PH de la mezcla reactiva se mantenga siempre en 7. Después de nueva agitación, se enfría la mezcla a aproximadamente 5°C. Después de algunas horas, se filtra el precipitado y el filtrado, que contiene ahora la viomicina en forma del dipantotenato, se continúa manipulando como en uno de los ejemplos precedentes.

Ejemplo 6

Se disuelven 5,68 g de fosfato de neomicina en 50 cm³ de agua y a 50°C, bajo agitación se mezcla con una disolución de 6,9 g de pantotenato de magnesio y, simultáneamente, en el todo con una solución acuosa de

306406



amoníaco, para que el valor PH de la mezcla reactiva permanezca siempre en 7. La mezcla reactiva se manipula, a continuación, como en el ejemplo 5. Mediante la evaporación de la disolución se obtiene dipantotenato de viomicina en rendimiento casi cuantitativo.

=====

5

NOTA DE REIVINDICACIONES

Se reivindica como propio y nuevo a favor de la firma CHEMIE GRUNENTHAL GMBH., domiciliada en Stolberg im Rheinland (Alemania), lo especificado en las siguientes reivindicaciones:

10 PRIMERA.- Procedimiento para la fabricación de sales de antibióticos básicos y disoluciones aptas para depósito de estas sales caracterizado en que los fosfatos de los antibióticos básicos se combinan con pantotenato de magnesio, en presencia de iones de amonio y, en su caso, en presencia de iones de fosfato.

15 SEGUNDA.- El mismo procedimiento a que se refiere la primera reivindicación, caracterizado en que los iones de amonio se introducen en la mezcla reactiva en forma de sales de amonio.

TERCERA.- El mismo procedimiento a que se refieren las reivindicaciones primera y segunda, caracterizado en que como tales sales de amonio se emplean las que se derivan de ácidos pluribásicos.

20 CUARTA.- El mismo procedimiento a que se refieren las reivindicaciones primera a tercera, caracterizado en que se emplean sales de amonio del ácido sulfuroso y/o sales de amonio del ácido fosfórico.

25 QUINTA.- El mismo procedimiento a que se refieren las reivindicaciones precedentes, caracterizado en que el PH de la mezcla reactiva se mantiene en 7 durante la reacción mediante adición de solución acuosa de amoníaco.

SEXTA.- El mismo procedimiento a que se refieren las reivindicaciones primera a quinta, caracterizado en que se emplean los fosfatos de estreptomina, dihidroestreptomina, dihidrodesoxiestreptomina, viomicina, neomicina o kanamicina.

30 A 406

SEPTIMA.- "PROCEDIMIENTO PARA LA FABRICACION DE PANTOTENATOS ANTIBIOTICOS
Y DISOLUCIONES APTAS PARA DEPÓSITO DE ESTAS SALES"

Tal y como se deja descrito en la memoria precedente que consta
de ocho foliadas y mecanografiadas por una sola de sus caras.

5

Madrid, 21 de Noviembre de 1964

P.A. de la firma CHEMIE GRONENTHAL GMBH

Victor Gil Vega



[Handwritten signature]