

323529



323529

P A T E N T E D E I N T R O D U C C I O N

por DIEZ años

en España, a favor de LABORATORIOS COCA, S.A. de nacionalidad española, residente en SALAMANCA (ESPAÑA), c/ Zamora, 16, cuya Patente tiene por objeto:

"PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DEL ACIDO γ -HIDROXI-BUTIRICO Y γ -HIDROXIBUTIRATO SODICO".

-o-o-o-o-o-o-o-o-o-o-o-o-

M E M O R I A D E S C R I P T I V A

La presente invención tiene por objeto, como su enunciado indica un procedimiento de preparación del ácido γ -hidroxibutirico y derivados de este, fundamentalmente la sal sódica ó γ -hidroxibutirato sódico.

- 5.- El ácido, al que denominaremos G.H.B.A., que al salificarse origina el γ -hidroxibutirato sódico, se ha localizado en diversos organismos animales, presentando en estos la propiedad de catalizar é iniciar el mecanismo del sueño, y terapéuticamente inhibir el sistema nervioso, produciéndose la -
- 10.- anestesia.

El procedimiento de preparación de estos compuestos según la invención, consiste en una reacción de síntesis malo-

323529 25



nica, en la que se hace reaccionar el cloro-etanol ó epíclorhidrina, con el esternalonato de etilo sodado, aplicandose - como disolvente el alcohol etílico absoluto.

El proceso de síntesis es el siguiente:

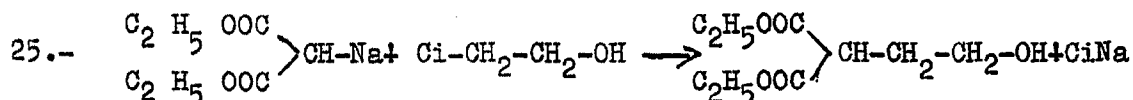
5.-

Acido γ-hidroxibutírico.

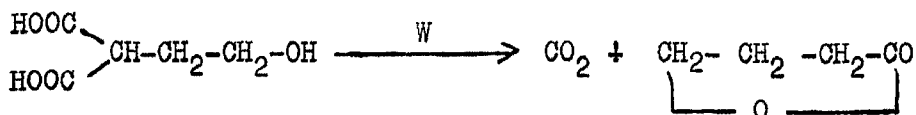
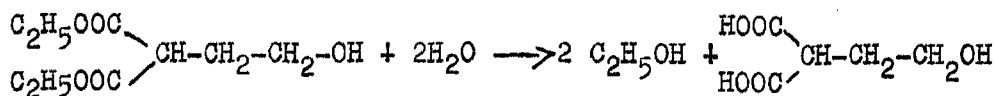
Tiene como fórmula empírica C₄ H₈ O₃ y PM 104, y de fórmula desarrollada: OH - CH₂ - CH₂ - CH₂ - COOH.

Su preparación se efectúa del modo siguiente: 159 gr. de malonato de etilo (1 mol) son tratados en medio etílico totalmente anhidro con sodio metálico; hasta que se forma el derivado monosodado del malonato de etilo; sobre este se añaden 104 gr. de epíclorhidrina (1 mol), y se agita cierto tiempo, para favorecer la reacción de síntesis.

El Cl. Na formado se separa del líquido mediante - decantación y filtración, y posteriormente a dicho líquido se le añade igual volumen de agua, calentándose a temperatura de 90-92° C., con lo que se produce la saponificación - éterica. Conseguida esta, lo que se determina por medio del pH, que es de 4,5-5, se procede a la descarboxidación por el calor, obteniéndose así el G.H.B.A., con rendimiento superior al 75% que se encuentra a dicho pH en forma de lactona.



323529 25



5.- Una vez obtenido el G.H.B.A., para obtener la sal sódica, derivado que presenta el maximo interés, se procede del modo siguiente:

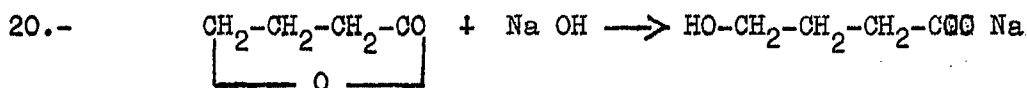
Formula desarrollada. HO - CH₂- CH₂- CH₂ - COONa

Formula empirica. C₄ H₇ O₃ Na .

10.-2 P.M. = 126

Se toman 104 gr. (1mol) de acido γ-hidroxitirico (en forma de lactona), y se añade en caliente solución de Na OH N, (aproximadamente 1.000 c.c.) hasta conseguir que el pH del producto final, medido al cabo de un cierto tiempo sea de 9,3 -9,5 determinandose entonces presencia de acido libre. En caso negativo, se procede a la desecación a vacio, hasta obtener el γ-hidroxitirato sodico en forma de polvo.

El rendimiento de la reacción de salificación es del 98% como minimo.



Este compuesto, se presenta en forma de polvo blanco, microcristalino, salado, muy higroscopico y soluble en agua.

25.- Los estudios farmacológicos de derivados del acido G.H.B.A., han cobrado sumo interes, desde que BESSMAN y FISHBEIN



demonstraron las existencias de éste en el cerebro del hombre y de los animales y así la sal sodica ó γ -hidroxibutirato - sodico, se comprueba actua como agente del sueño fisiológico ocupando destacado lugar en Anestesiología y Reanimación, -
 5.- puesto que se trata de una molécula biológica natural con - propiedades narcoticas.

Los estudios bioquímicos realizados con el γ -hidroxibutirato sodico marcado con C_{14} , demuestran claramente que el 98% del C es eliminado dentro de las dos horas siguien
 10.- tes al de la aplicación en forma de CO_2 , expulsado en el aire expirado.

Este compuesto presenta en cuanto a su constitución las propiedades más importantes en cuanto a su uso, apetecible.

1) Toxicidad: Las pruebas farmacologicas demuestran
 15.- que su toxicidad es practicamente nula, aun en sus dos estados de aguda y cronica.

Toxicidad aguda : Experimentalmente en la rata la DL_{50} es de 1,94 gr./Kg. por via intraperitoneal y al aplicar- se terapeuticamente 60 mg/Kg. se administra el 3% de dicha
 20.- DL_{50} , lo que conduce a un coeficiente terapeutico muy favorable.

Toxicidad cronica : La administración durante 3 - meses a ratas de 1/10 de la DL_{50} diariamente, no determina di-
 25.- ferencia entre los animales objeto de la experiencia u los - testigos.

Exámenes histológicos de frotis de medula osea, te-
 jido hepático o renal no demuestran alteraciones patologicas.

323529

25



2) Acción sobre el aparato respiratorio:

Se ha comprobado que no altera la sensibilidad de los centros al CO_2 , no provocando depresión respiratoria ninguna.

5.- Con frecuencia se produce aumento de la amplitud y disminución de la frecuencia de los movimientos respiratorios como ocurre en el sueño normal, sin que se afecte la ventilación por minuto ni el consumo de oxígeno.

10.- Bajo la acción del γ -hidroxibutirato sodico no se observa tos broncooplejia ni modificación sensible de las secreciones del arbol respiratorio.

3) Acción sobre el aparato cardiovascular:

15.- El γ -hidroxibutirato sódico, ó Gamma OH, aumenta la resistencia del corazón a la anoxia, sin que se produzca disminución del rendimiento cardiaco.

20.- El E.C.G. no sufre modificación alguna, y en casos muy excepcionales aparece en el trazado una hipokalemia que se corrige facilmente mediante la aplicación de suero potásico, viendose se debe muchas veces a la administración de neuroplegicos, ó de Insulina-glucosa.

25.- En cuanto al sistema vascular, no hay alteración, - pues la calidad del pulso capilar, al calor de los tegumentos y su coloración sonrosada así lo acreditan; la inyección venosa no determina esclerosis de la pared aún después de repetidas veces.

4) Acción sobre el sistema muscular:

No presenta propiedades curavizantes, pues aún cuando se produce ligera disminución del tono, no suprime la exci-

323529



tabilidad, y presenta la propiedad de favorecer la acción de los paquicurarizantes.

5) Acción sobre el hígado: No presenta toxicidad alguna sobre el parenquima hepático, por lo que es anestésico de elección en enfermos hepáticos e ictericiicos.

6) Acción sobre el riñon : En el hombre carece de influencia sobre la secreción de orina, además de no presentar atonia vesical post-operatoria, lo que unido a su falta de toxicidad demostrado en exámenes histológicos, hace sea totalmente inofensivo.

7) Sobre el Equilibrio iónico: El γ -hidroxibutirato sódico favorece la migración del potasio plasmático al espacio intracelular. Por tanto, aumenta el valor del gradiente potásico, K_{in} / K_{ex} . En la practica , sin embargo, esta acción no origina modificaciones apreciables de la kaliemia durante la anestesia, en los enfermos que previamente se encontraban en buen equilibrio iónico.

8) Sobre Metabolismo nitrogenado: Administrado solo p junto con soluciones energéticas (sorbitol, glucosa, levulosa), el Gamma-OH disminuye la excreción ureica sin que aumente la tasa de urea sanguínea, por oponerse al catabolismo nitrogenado post-operatorio. Esto es una prueba de la acción favorable del gamma-hidroxibutirato sódico sobre el metabolismo proteico.

9) Mecanismo del sueño provocado en el hombre por el γ -hidroxibutirato sódico: La inyección de Gamma-OH provoca el sueño después de un tiempo de latencia que puede estimarse

323529



entre cinco y diez minutos, en el adulto, En los viejos, en los colapsados y en los sujetos fatigados ó debilitados es más corto. En los niños es casi siempre, nulo.

5.- La dosis habitual en el adulto 4gr. (20 c.c), provoca un sueño de una duración aproximada de hora y media. El sueño es estable, bastante profundo, pero poco analgésico.

10.- El sueño tiene características diferentes del producido por los demás anestésicos; el reflejo palpebral desaparece y el corneal, generalmente, se conserva. Los párpados están relajados y los ojos entreabiertos algunas veces. En resumen, la narcosis con Gamma-OH reproduce casi exactamente las características del sueño fisiológico y pone en juego sus mecanismos normales.

15.- El trazado electroencefalográfico es muy diferente al obtenido con todos los anestésicos conocidos y muy parecido al del sueño normal.

La respiración es más amplia y, a veces, más lenta. Se comprueba, asimismo, una tendencia a la bradicardia y una discreta elevación de la tensión arterial.

20.- El despertar es rapido. No puede ser previsto por la reaparición del reflejo corneal, es necesario utilizar otros signos que determinen el fin de la narcosis.

25.- El despertar es particularmente agradable para el enfermo y se caracteriza por la ausencia de fenomenos penosos como hipo, tos, vomito ó cefalea.

Estos estudios farmacológicos ponen de manifiesto sus propiedades como anestésico de elección en numerosos casos,



con indicación precisa en obstetricia, y en general en cirugía especializada.

Su empleo predominante en obstetricia, se debe a p presentar ventajas tanto como para el feto como para la madre.

5.- En la madre: Este fármaco no perturba la evolución normal del parto. No afecta la frecuencia ni la amplitud de las contracciones uterinas. Su empleo acorta la duración del parto y no aumenta la frecuencia de aplicaciones de forceps.

10.- Utilizando la tecnica de CALDEYRO-BARCIA para estudiar la actividad contráctil del útero siguiendo el metodo de registro continuo de la presión intrauterina, ALFONSI y MASSI, han podido comprobar que, tras la administración del Gamma-OH las ondas de presión y, por tanto, las contradicciones uterinas conservan una duración, amplitud y frecuencia normales y
15.- el parto evoluciona espontaneamente incluso durante el periodo expulsivo.

En el recién nacido: Destaca la buena tolerancia a la anestesia con γ -hidroxibutirato de sodio. En la gran mayoría de casos, el niño nace despierto, llorando y respirando
20.- normalmente.

Incluso cuando nace soñoliento, su respiración espontánea es siempre normal, sin presentar signo alguno de depresión respiratoria o cardíaca. En tal caso es suficiente efectuar una simple desobstrucción de las vias aéreas y no es
25.- necesario realizar maniobras de reanimación de ningún tipo. - Además es de apreciar la sencillez de empleo del Gamma-OH en una especialidad, como esta, en la que el anestesista no siempre

323529



dispone de las mismas facilidades materiales que en la cirugía habitual.

La administración del γ -hidroxibutirato sodico se puede realizar bajo diversas formas farmaceuticas con ex-

5.- cipientes usuales:

-en inyectables, con agua esteril y apirogenada, hasta completar, con 10 c.c. de solución, que contiene 2,423 gr de producto. Se administra por vez 2 ampollas para el adulto.

10.- - en jarabe, como sedante é hipnotico, a la dosis de 1 - 1,5 gr. para el adulto.

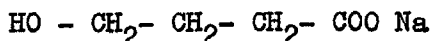
Bien entendido que la invención no está limitada a las formas de puesta en práctica descritas, las cuales no se han dado más que a título de ejemplo.

15.- Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de patente de inscripción en España, por veinte años son los siguientes:

REIVINDICACIONES

20.- 1ª.- "Procedimiento de preparación del ácido γ -hidroxibutirico y γ -hidroxibutirato sodico", el cual se consigue mediante la reacción entre el malonato de etilo, al cual se ha sodado previamente, con la epiclohidrina, todo ello - efectuado en medio etilico,

25.- 2ª.- "Procedimiento de preparación del ácido γ -hidroxibutirico y γ -hidroxibutirato sodico", obtenido según reivindicación primera, y de una solución de hidroxido sódico - normal, de formula química desarrollada.



323529

25



3ª.- "PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DEL ACIDO γ -HI-DROXIBUTIRICO Y γ -HIDROXIBUTIRATO SODICO".

Esta Invención no se ha dado a conocer en España, se viene ejecutando en FRANCIA, por la firma L'EQUILIBRE BIOLOGI-
5.- QUE, S.A., establecida en Montargir departamento de Loire.

Todo ello conforme se describe y reivindica en la presente memoria que consta de DIEZ hojas escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid 25 de Febrero de 1.966

E. GONZALEZ VACAS
P. P.