

324795



324795

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

por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE  
TIANFENICOL", a favor de la firma suiza WHITEFIN HOLDING  
S.A., Viale C. Cattaneo nº 9, LUGANO (Suiza).

- . -

MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención tiene por objeto un medica-  
mento particularmente utilizado en todas las formas clínicas  
que se caracteriza por la presencia de una secreción espesa  
y viscosa y en las que el proceso infeccioso ya se halla en  
curso o bien se desea prevenir la aparición.

5.

Se conoce que la acetilcisteína es un agente terapéu-  
tico dotado de un fuerte poder mucolítico (patente en los  
Estados Unidos de América número 3.091.569 del 28.5.63)

= 2 =  
324795



- que se puede utilizar de forma favorable para el tratamiento tópico de las afecciones de las vías respiratorias, cuando se manifiestan secreciones viscosas, aunque el olor sulfuroso desagradable de este producto es en parte una desventaja para esta utilización. Sin embargo, es frecuente el caso que la presencia de secreciones viscosas sea concomitante de un proceso infeccioso. En este caso, el tratamiento tópico con un agente antibacteriano se halla impedido por la barrera mucosa, mientras que el tratamiento con un agente mucolítico no resuelve el proceso infeccioso. Será pues deseable efectuar
5. el tratamiento tópico al propio tiempo con un agente mucolítico y con un agente quimioterápico de campo de acción extendido. Sin embargo, hasta ahora no se ha podido realizar un tratamiento tal con la acetilcisteína y ello por los motivos siguientes:
10. la penicilina y la bacitracina se han hecho inactivas por efecto de la acetilcisteína y recíprocamente (The Journal of Pediatrics 62, 35, 1963), la estreptomina no se puede utilizar por vía de aerosol en razón del riesgo de reacciones y de sensibilizaciones locales (New England J. Med. 237, 683-692, 1947; J.A.M.A. 138, 640-41, 1948); el cloranfenicol no se puede emplear ya que es insoluble en el agua (Merck Index, 7ª edición, página 234), mientras que sus derivados solubles, como la sal sódica del éster monosuccínico tienen un sabor amargo insoportable; las tetraciclinas por su parte, son
15. inutilizables en razón de los fenómenos de irritación que provocan en detrimento de las mucosas y de los tejidos con los que entran en contacto.
- 20.
- 25.

Por esta razón, la sola solución para poder efectuar

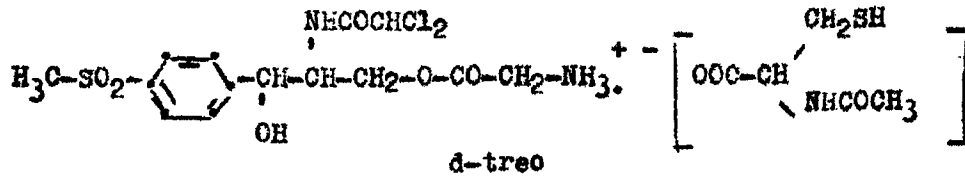
324795



al propio tiempo un tratamiento con la acetilcisteina y con un quimioterápico, consiste en asociar a éste un producto quimioterápico de campo de acción reducido.

A este respecto, se ha encontrado que el compuesto de la siguiente fórmula

5.



- es soluble en el agua, insípido, inodoro y que ejerce una fuerte acción mucolítica y una acción antibacteriana superior a la del cloranfenicol con respecto a muchos de los gérmenes responsable de las afecciones de las vías respiratorias, sin presentar ninguno de los inconvenientes arriba mencionados. Este compuesto, que constituye el objeto de la invención, tiene entre otras la ventaja de no tener el olor sulfuroso característico de la acetilcisteina. Tiene pues las cualidades terapéuticas y organolépticas deseables, para el tratamiento tópico en particular por aerosol, de todas las afecciones de las vías respiratorias que están caracterizadas por la presencia de focos infecciosos y de
- 10.
- 15.

- 4 - 324795



secreciones viscosas simultáneamente.

El compuesto según la invención se puede preparar de la forma siguiente:

5. Se disuelve, en 300 cc de alcohol metílico anhidro, 6,4 g de d-treo (parametilsulfonil).1 dicloroacetamido.2 amino-acetoxi.3 propanol.1 y 2 g de N,acetil-1-cisteina. La solución así obtenida se decolora al carbón, y se la filtra. Lo filtrado se concentra en vacío hasta sequedad. Se recupera el residuo con 25 cc de alcohol metílico anhidro y 150 cc de éter etílico anhidro y se filtra. El residuo se lava de nuevo con un poco de éter y se le seca en vacío. Así se obtiene 7,20 g de producto cuyo análisis es:
- 10.

Calculado: N = 7,29 ; Cl = 12,3 ; S = 11,12

Hallado: N = 7,35 ; Cl = 12,3 ; S = 11,03

15. Es un polvo blanco microcristalino, inodoro e insípido. Contiene 61,5% de cianfenicol y 28,31% de acetil-cisteina. Su peso molecular es de 576,49; su punto de fusión de 158-160°C con descomposición. Es muy soluble en el agua, asimismo a temperatura ordinaria; en el alcohol etílico, no se disuelve más que en ebullición. Su solución acuosa al 20. 10% tiene un pH de 4,6.

#### FARMACOLOGÍA

##### Toxicidad aguda

En el caso de la rata, mediante una inyección por vía

324795



- Hemos empleado el método de diluciones crecientes en medio líquido. Los tubos inoculados con el germen a ensayar se sitúan en condiciones de anaerobiosis, durante 18 horas en la estufa a 37°C; tras este tiempo se observa la concentración bacteriostática. El medio de cultivo utilizado
5. ha sido la infusión Brain Heart adicionada de sangre desfibrinada de carnero a 5 p. 100 (*Dyplococcus*, *Streptococcus*). Las concentraciones bacteriostáticas de las dos sustancias, expresadas en mcg. por cc. del medio, han
10. demostrado frente a especies microbianas, que la actividad antibacterica del acetilcisteinato de tianfenicol glicinato ha sido del 20 al 50% más elevada que la actividad antibacteriana del tianfenicol glicinato.

- El N-acetilcisteinato no ejerce ninguna actividad.
15. Empero el desarrollo es característico del N-acetilcisteinato siendo que el tianfenicol glicinato-cisteinato ejerce la misma actividad del tianfenicol de por sí.

#### EXPERIMENTACION CLINICA

- Se ha administrado el compuesto objeto de la invención tanto mediante aerosol como por medio de instilaciones bronquiales en las múltiples formas agudas y crónicas de afecciones del aparato respiratorio caracterizadas por la presencia de secreciones mucosas y muco-purulentas y de un factor infeccioso.
- 20.

- La fluidificación de las secreciones ha sido rápida y limpia y siempre acompañada de una atenuación o de la desaparición de la componente purulenta y del caso flogístico. La expectoración se ha hecho más abundante durante los primeros días del tratamiento, luego ha disminuído poco a poco hasta la
- 25.



324795

intravenosa a la velocidad de 120 mg/kg/min., la  $DL_{50}$  es de 1547 mg/kg. La toxicidad se manifiesta mediante escalofríos, disnea, convulsiones.

Toxicidad crónica

5. Los ensayos de toxicidad crónica se han efectuado sobre ratas adultas por medio de un tratamiento mediante aerosol con soluciones acuosas al 10% durante 15 minutos, cada día durante más de 4 semanas. El examen histológico de los pulmones, de la traque, de los bronquios, de la laringe, del hígado, de los riñones y de la sangre de los animales así tratados no revela ninguna alteración.
- 10.

Acción sobre la presión sanguínea sobre la respiración y sobre el corazón aislado

15. Las experiencias sobre conejos anestesiados han permitido constatar, para una dosis intravenosa de 40 mg/kg, un retraso de los movimientos respiratorios y un ligero descenso de la presión sanguínea; sin embargo estos efectos han desaparecido rápidamente.

20. Actividad antibacteriana in vitro

- El tianfenicol glicinato y el acetil-cisteinato de tianfenicol glicinato se han experimentado paralelamente sobre diversas familias de bacterias que pertenecen habitualmente a géneros o especies de la flora saprofítica y patógena de las vías respiratorias del hombre tales como Klebsiella, Streptococcus, Dyplococcus, Staphylococcus.
- 25.



324795

desaparición total.

5. La fluidificación de la secreción bronquial ha facilitado siempre de manera decisiva la desobstrucción de los bronquios espontánea o por bronquio-aspiración, con efectos positivos sobre la función respiratoria o con mejora por resolución del caso clínico tanto local como general.

#### Medicina y fisiología

10. El tratamiento de los pacientes afectados de bronquitis aguda y subaguda, bronquitis de forma asmática, bronquiestasia, accesos pulmonares, tuberculosis para infecciones no especificadas superpuestas, etc., ha determinado una neta disminución o una desaparición de la disnea, de la cianosis de la tos y de la fiebre y tiene efectos positivos igualmente sobre el estado general.

15. Estos resultados clínicos favorables también han sido confirmados por los exámenes de laboratorio, los exámenes radiográficos y por la semiología torácica.

#### CIRUGIA

20. Es posible prevenir o corregir complicaciones de carácter obstructivo o infeccioso en detrimento de las vías respiratorias, (atelectasia, absceso pulmonar, bronco-neumonías, etc.) que se manifiestan a menudo tras intervenciones sobre el torax o en otros lugares. La necesidad de practicar bronco-aspiraciones se encuentra notablemente reducida, y cuando éstas se hacen necesarias por una enfermedad orgánica grave, siempre se facilitan.
- 25.

324795



Merece remarcarse que el tratamiento con los compuestos objeto de la invención ha permitido evitar pausiblemente una traqueotomía en un paciente afectado de una miastenia grave.

5. Otorrinolaringología

Los compuestos según la invención se muestran de una utilidad extrema tanto como profilácticos como curativos en las complicaciones obstructivas e infecciosas de las vías respiratorias que aparecen a menudo en sujetos portadores de cánulas o que sufren de estomatitis traqueal.

10.

TOLERANCIA

La experimentación clínica ha confirmado la muy buena tolerancia de la preparación farmacéutica que se revela prácticamente por la ausencia de efectos colaterales de tipo irritativo y bronco-espásmico.

15.

Los exámenes broncoscópicos efectuados sobre pacientes antes y después de tratamientos prolongados no han puesto en evidencia ninguna modificación de la mucosa respiratoria.

INDICACIONES

20.

Los compuestos según la invención son indicados en todas las formas clínicas caracterizadas por la presencia de secreciones espesas y viscosas, en las cuales se hallan incurso procesos infecciosos, o en las que se deben prevenir éstos.

25.

Medicina: bronquitis agudas y crónicas, bronco-neumonías y neumonías a evolución lenta, accesos pulmonares, enfisema, atelectasis.

324795



5. Cirugía: profilaxis y tratamiento de complicaciones bronco-pulmonares a continuación de intervenciones quirúrgicas (torácicas, abdominales, etc.); bronco-neumonías, atelectasia, abscesos pulmonares, facilidad de realización de bronco-aspiraciones bajo anestesia y en el curso de procesos post-operatorios, y profilaxis de las complicaciones infecciosas.

10. Otorrinolaringología: Otitis catarrosas y purulentas, infecciones de las conducciones, rinofaringitis; profilaxis y tratamiento de las complicaciones obstructivas e infecciosas de traqueotomía, preparación a la broncoscopia, a la broncografía y a las bronco-aspiraciones.

15. Fisiología: Formas infecciosas específicas para catarros bronquiales asociados a la tuberculosis pulmonar; retención de secreciones con drenaje insuficiente de las lesiones cavernosas.

Pediatría: bronquitis y bronconeumonías, particularmente a evolución lenta, bronquiolitis, tos persistente, mucosidades viscosas; todas las formas de asfixia neonatal.

USOS Y DOSIS

20. El compuesto objeto de la invención se puede administrar por vía de aerosol, instilaciones endobronquicas, instilaciones o lavados del oído interno o de otras cavidades, bajo una de las formas farmacéuticas generalmente utilizadas para estos tipos de administración.

25. Se citará a título de ejemplo no limitativo uno de los procedimientos por los que se puede preparar una forma farmacéutica apropiada a este fin.



324795



Para instilaciones y lavados del oído interno o de otras  
cavidades

La posología media es de 200 mg de compuesto  
en 1,5 - 2,5 cc de solución fisiológica.

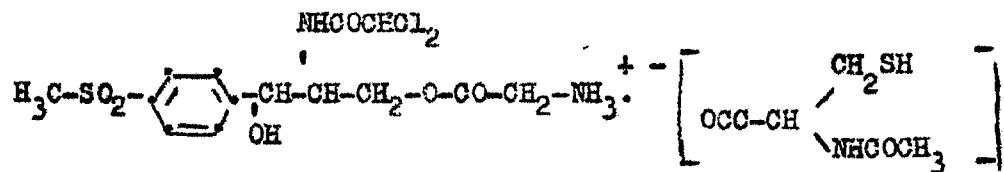


324795

N O T A

Descrito el objeto de la invención, se declara nuevas las siguientes reivindicaciones, con prioridad francesa nº P.V. 11035 del 29 de Marzo de 1965:

5. 1. Procedimiento para la preparación de derivados de tianfenicol, de la fórmula



d-treo

10. en la que d-treo 1-(p-metilsulfonilfenil)-2-dicloro-acetamido-3-aminoacetoxi-1-propanol se hace reaccionar con N-acetil-L-cisteina, en presencia de un disolvente orgánico anhidro.

15. 2. Procedimiento para la preparación de derivados de tianfenicol.

324795



Según se describe y reivindica en la presente memoria que consta de 13 hojas, foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a 28 MAR. 1966

5.

p.a.

JAIME ISERN

Empleador: IBERIA