



30699

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

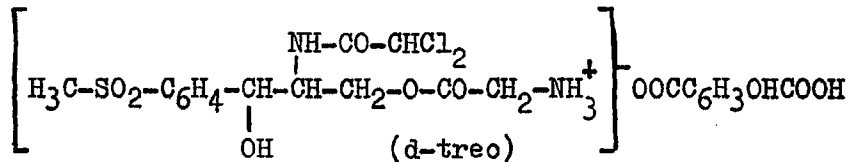
por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE UN NUEVO DERIVADO DE TIAMFENICOL", a favor de la firma italiana ZAMBON S.p.A., residente en Via Lillo del Duca 12, BRESSO (Milan) Italia.

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

Este invento se refiere a un nuevo compuesto, el 4-hidroxi-isoftalato de glicinato de tiamfenicol, al procedimiento para su preparación, a los derivados obtenidos de salificarlo y asimismo al uso de sus sales, junto con bases atóxicas apropiadas, en el campo farmacéutico.

El nuevo producto tiene la fórmula bruta siguiente:
 $C_{22}H_{24}N_2O_{11}Cl_2S$, mientras que su fórmula estructural puede representarse por:



5. Se obtiene por reacción de glicinato de tiamfenicol con ácido 4-hidroxi-isoftálico en un disolvente apropiado.

10. Se ha descubierto que el nuevo producto, que puede además salificarse con bases apropiadas, en casos farmacológicamente activos tiene muy buenas propiedades antibióticas y antiinflamatorias y, por ser soluble en agua, resulta fácil de administrar.

15. A causa de su actividad antibiótica y antiinflamatoria, el nuevo medicamento objeto de este invento es particularmente útil para tratar las infecciones locales o las infecciones generales con componente axudativo y productivo; se le puede utilizar, por ejemplo, en obstetricia y en ginecología para el tratamiento de los procesos flogísticos, asi como en ginecología para el tratamiento de los procesos flogísticos de base infecciosa del aparato genital femenino y órganos afines, en operaciones como profiláctico de procesos reactivos adherentes, en la flogosis crónica apendicular, etc.

20. Como es lógico, se comprenden también en el campo abarcado por este invento todas las composiciones, terapéuticamente activas o no, que comprendan el nuevo producto objeto de este invento, y particularmente las composiciones en las que el nuevo producto está asociado con otros productos terapéuticos, tales como compuestos antiestamínicos, analgésicos y antiespásticos,

25.



A continuación se expone una composición terapéutica que comprende el nuevo producto y un conocido producto anties-tamínico.

EMPLEO DE PREPARACION

5. Se añaden 56,4 g de ácido 4-hidroxi-isoftálico a una solución de 128 g de glicinato de tiamfenicol (preparado según el procedimiento de la patente francesa N° 1.288.366) disueltos en 700 cc de alcohol etílico anhidro. Se mantiene el conjunto en agitación durante 1 hora aproximadamente y luego
10. se filtra la solución y se precipita de la solución filtrada el compuesto formado, por adición de éter etílico anhidro en exceso.

- Se filtra el precipitado y se le seca en vacío a 35°C. Se obtienen así 158 g de un producto cristalino, inco-
15. loro, higroscópico y muy soluble en agua, de punto de fusión 120-125°C (sin corregir)

Análisis: calculado para $C_{22}H_{24}N_2O_{11}Cl_2S$:

C=44,38; H=4.07; N=4.70; O=29.56; Cl=11.91; S=5.38

hallado

20. C=44,51; H=4.08; N=4.68; O=29.51; Cl=12.18; S=5.41

Farmacología

El compuesto ha demostrado en los animales de ensayo estar dotado de tolerancia local y general particularmente buena. La administración a las ratas por vía intramuscular,



durante 20 días consecutivos, en dosis equivalente a 10 veces la terapéutica, no ha revelado ni la formación de lesiones en la zona de introducción, ni ningún signo general de dolor.

5. El gradiente que traduce el incremento de peso y el curso del gradiente que indica la ingestión de alimento pueden sobreponerse a los gradientes correspondientes obtenidos con los testigos; la crisis hemática no experimenta modificaciones; los niveles hemáticos de creatina y de transaminasa glutámico-oxilacética permanecen dentro de los límites normales.
10. El análisis histológico no revela lesión ninguna a nivel de los órganos parenquimatosos principales.
- Por lo que atañe a las propiedades antibióticas del nuevo compuesto, estas se han evaluado tanto "in vitro" como "in vivo".
15. El espectro de la actividad "in vitro" puede perfectamente sobreponerse al del tiamfenicol, confirmando así que el nuevo derivado se hidroliza completamente en solución acuosa y que se libera todo el antibiótico presente; en las soluciones extemporáneas del derivado, la actividad antibiótica es perfectamente constante en las primeras 48 horas, mientras que decrece progresivamente en el tiempo sucesivo.
20. La administración del derivado por vía parenteral "in vivo" causa la aparición de niveles hemáticos de antibiótico equivalentes a los que pueden obtenerse con el antibiótico como tal. El proceso séptico y productivo provocado localmente por la introducción subcutánea en la región escapular de una
- 25.



5. rata de pellas infectadas con un cultivo de estafilococos se ha dominado por completo o reducido intensamente (según las dosis adoptadas) como consecuencia de un tratamiento, iniciado contemporáneamente y prolongado por 5 días, con el nuevo derivado.

La actividad antiexudativa del compuesto se ha confirmado también con la prueba del edema plantar a partir de ovalbúmina en las ratas.

10. Un examen minucioso del mecanismo de acción del nuevo derivado respecto a la instauración de efectos antiexudativos y antiinflamatorios ha permitido demostrar que implica casi un efecto directo, el cual puede ponerse en evidencia en el animal suprarrenalectomizado, y asimismo un efecto indirecto, semejante al de la cortisona, que se explica presumiblemente por una activación del eje hipófisis-suprarrenales.

15. Por último, se ha observado que las propiedades antiinflamatorias del derivado según este invento resultan claramente evidentes cuando se le administra por vía parenteral y se reducen notablemente en el caso de la administración oral.

20. Pruebas clínicas y dosis

El nuevo medicamento objeto de este invento se ha utilizado para el tratamiento de 33 casos de formas inflamatorias, tanto en el campo obstétrico como en el campo ginecológico, caracterizadas por la presencia de notables aspectos exudativos y con destacada reacción térmica. Los pacientes trata-

25.



dos estaban afectos de flogosis anexial, útero-anexial y pélvica, de subinvolución puerperal del útero y de laceraciones vagino-perineales suturadas y habían sufrido operaciones obstétricas y ginecológicas de diversa naturaleza e importancia.

5. El nuevo medicamento se administrará por vía intramuscular, a la dosis de 0,8685 g, tres veces por día durante los primeros dos o tres días y dos veces por día para los días sucesivos, efectuándose la administración en intervalos regulares durante la jornada. En algunos casos se adopto desde el principio la posología de dos dosis para cada día. La duración del tratamiento estuvo comprendida entre 4 y 15 días; pero casi todos los tratamientos tuvieron una duración de 5 a 7 días.

10. En los casos que habían sufrido operaciones, el medicamento se administró por lo general inmediatamente después de la operación.

15. Los parámetros considerados para la evaluación del curso del tratamiento fueron los que se tomán ordinariamente en cuenta en las diversas formas clínicas; parámetros generales (sensación de bien estar, fiebre, velocidad de sedimentación hemática con el índice de Katz); sensaciones subjetivas (dolor, etc.); controles objetivos (control de infiltraciones, secreciones, etc.), aparte, como es lógico, los datos de análisis de laboratorio aptos para revelar el estado de la crisis hemérica, del funcionamiento hepático y renal, etc.

20. El medicamento, además de demostrar muy buena tolerancia, tanto local como general, produjo sorprendentes efectos terapéuticos.



En efecto, en los casos febriles, al cabo de 2 a 3 días de iniciado el tratamiento se observó la remisión casi completa de la sintomatología objetiva y subjetiva, así como el descenso de la fiebre y una disminución del índice de Katz de 60-70 a 20-30 en general; durante los días sucesivos, la regresión del cuadro sintomatológico fue total, mientras que, paralelamente, la velocidad de sedimentación eritrocítica volvió a los límites normales. La blandura de los tejidos y la libre movilidad pasiva útero-anexial, observada también a distancia de tiempo, constituyen una confirmación de la plenitud de los resultados y de la eficacia del medicamento.

En los casos que habían sufrido operaciones, el tratamiento efectuando antes de la operación permitió una modificación muy favorable del cuadro adherente y edematoso, mientras que cuando se realizó después de la operación anuló la posibilidad de eventuales adherencias post-operatorias.

El nuevo medicamento de acuerdo con este invento se administra de preferencia por vía intramuscular, a la dosis de 1,5 a 3 g por día y por paciente.

Ejemplo de composición terapéutica

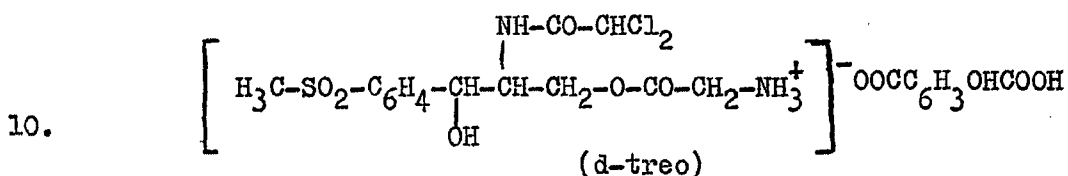
A continuación se expone un ejemplo ilustrativo, pero no limitativo, de una composición farmacológica que comprende el nuevo producto y un conocido antihistamínico de la fórmula bromuro metílico de 2-difenil-metoxi-N-N-dimetil-etil-amina (conocido con el nombre genérico de bromuro metílico de difenidramina), que ha demostrado ser muy bueno en algunas formas infecciosas, particularmente en el tratamiento y la



N O T A

Descrito el objeto del presente invento, se declaran nuevas y de propia invención, las siguientes reivindicaciones con prioridad de la solicitud de patente italiana nº 19.700/65 del 2 de Septiembre de 1965.

- 5. 1. Procedimiento para la preparación de un nuevo derivado de tiamfenicol esencialmente 4-hidroxi-isoftalato de glicinato de tiamfenicol, de la fórmula



y de sus sales, caracterizado por hacerse reaccionar glicinato de tiamfenicol y ácido 4-hidroxi-isoftálico en cantidades estequimétricas y en presencia de un disolvente apropiado y, si se quiere, por salificarse con una base el producto obtenido.

- 15. 2. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que la base salificante es el hidróxido sódico.

3. Procedimiento para la preparación de un nuevo derivado de tiamfenicol.



Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de diez hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid a 29 Agosto 1966

p.a.

JOSÉ L. BARRA