

340743



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

por "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACIÓN DE DI-(N-ACETIL-GLICINATO) de PIPERACINA", a favor de SOCIETA FARMACEUTICI ITALIA, domiciliada en MILANO (Italia),

- . -

MEMORIA DESCRIPTIVA

Este invento se refiere a un procedimiento para preparar un nuevo producto que tiene actividad antihelmíntica. Más particularmente, el objeto de este invento es un procedimiento para preparar un nuevo derivado de piperacina, el

5. di-(N-acetilglicinato) de piperacina, dotado de gran actividad antihelmíntica y de escasa toxicidad, que se emplea útilmente en la terapéutica humana y veterinaria.

Se sabe que la piperacina y algunos de sus derivados tienen actividad antihelmíntica. También se sabe que tanto



la piperacina como algunos de sus derivados, aún teniendo actividad antihelmíntica, presentan notables desventajas que hacen difícil su aplicación en terapéutica. Algunos de ellos, por ejemplo, tienen un sabor desagradable, son fácilmente

5. higroscópicos o resultan inestables y por consiguiente su conservación y la preparación de formas farmacéuticas requieren expedientes particulares.

Ahora se ha descubierto, sorprendentemente, un nuevo compuesto de piperacina que no presenta ninguna de las desventajas antes citadas ni otros efectos secundarios indeseables y que manifiesta actividad antihelmíntica superior a la de los

10. compuestos conocidos y utilizados corrientemente en este campo.

Por lo tanto, el objeto de este invento es haber hallado un agente nuevo y mejorado, capaz de combatir las

15. infracciones helmínticas en el campo humano y veterinario. El di-(N-acetilglicinato) de piperacina, nuevo producto de este invento, se prepara por salificación del hexahidrato de piperacina con la N-acetilglicina, en presencia de un disolvente orgánico apropiado.

El producto obtenido se separa según las técnicas conocidas, y se obtienen así rendimientos casi cuantitativos. El di-(N-acetilglicinato) de piperacina es un sólido blanco, cristalino y no higroscópico.

20.

El ejemplo que sigue sirve para ilustrar este invento, sin limitarlo.

= 3 =



340743

EJEMPLO

Di-(N-acetilglicinato) de piperacina

5. A una solución de 38,8 g de hexahidrato de piperacina en 200 cc de etanol caliente, se añaden 46,8 g de N-acetilglicina. Se evapora el disolvente en vacío, se recoge el residuo con un poco de acetona y se le seca. Se obtiene, con rendimientos casi cuantitativos, un sólido blanco, no higroscópico, fundente a 225°C.
10. La actividad antihelmíntica del producto del invento se ha determinado mediante ensayos in vivo efectuados sobre ratones infectados de *Syphacia obvelata* y se comparó con la del hexahidrato de piperacina.
- Los tratamientos se efectuaron durante 1, 3 y 5 días, administrando el compuesto por vía oral a dosis equivalentes en piperacina base.
15. En las Tablas 1 y 2 constan respectivamente los resultados obtenidos con diferentes tiempos de tratamiento y con diferentes dosis. Las dosis de los productos en examen, expresadas en mg/kg por día, se indican en piperacina base.

= 4 =

340743

19 MAY 1967



T A B L A 1

Compuestos	Dosis en mg/kg por día	Duración del tratamiento (en días)	Mejora [%]
5. Hexahidrato de piperacina	100	5	66,6
	100	3	70,0
	100	1	20,0
10. Di-(N-acetilglicinato) de piperacina	162	5	70,0
	162	3	70,0
	162	1	30,0



340743  
T A B E A 2

Compuestos	Dosis en mg/kg por día	Duración del tratamiento (en días)	Mejora (%)
5.			
Hexahidrato de piperacina	100	5	73,33
	50	5	0
	25	5	0
10.			
Di-(N-acetilglicinato) de piperacina	162	5	73,33
	81	5	53,30
	40,5	5	0
15.			

Los resultados anteriores muestran que la actividad máxima que se obtiene con un tratamiento de 5 días continúa manifestándose aún reduciendo el período de tratamiento.

Además, el di-(N-acetilglicinato) de piperacina induce una mejora del 50% de los animales tratados aún con una dosis diaria igual a la mitad de la óptima, mientras que la administración de dosis iguales (en piperacina base) de



340743

hexahidrato de piperacina resulta completamente inactiva (Tabla 2).

- Se comparó asimismo la actividad del producto del invento con la del adipato de piperacina y la de la acetilglicina sobre ratones infectados espontáneamente de Syphacia obvelata. Los resultados obtenidos se exponen en la Tabla 3.
5. El di-(N-acetilglicinato) de piperacina y el adipato de piperacina se administraron por vía oral, a dosis equivalentes en peso, mientras que la acetilglicina se administró a la dosis máxima tolerada (1000 mg/kg) y a la dosis correspondiente a la cantidad contenida en 200 mg de di-(N-acetilglicinato) de piperacina (140 mg/kg).
- 10.

T A B L A 3

	Compuestos	Dosis, en mg/kg por día	Duración del tratamiento (en días)	Mejora (%)
15.	Di-(N-acetilglicinato) de piperacina	200	5	80
	Adipato de piperacina	200	5	50
20.	N-acetilglicina	1000 140	3 3	0 0

= 7 =  
340743



Los resultados obtenidos muestran mayor actividad del di-(N-acetilglicinato) de piperacina en comparación con el adipato, mientras que la administración de acetilglicina, aún a dosis elevadas, resulta completamente inactiva.

5. Pruebas de comparación efectuadas con el ditiocarbamato de piperacina han demostrado que el di-(N-acetilglicinato) de piperacina tiene un espectro de actividad más amplio, pues es activo, por ejemplo, in vitro sobre la Syphacia obvelata y la Hymenolepsis nana, mientras que el ditiocarbamato de piperacina resultó inactivo.
- 10.

En la Tabla 4 se exponen los valores de la LD<sub>50</sub> expresados en g/kg, o sea la dosis que, administrada por vía oral, es capaz de exterminar el 50% de los animales tratados.

T A B L A 4

15.	Compuestos	LD <sub>50</sub> (g/kg) (ratón)
	Di-(N-acetilglicinato) de piperacina	12,500
	Adipato de piperacina	12,500
	N-acetilglicina	6,000
20.	Acido adípico	2,180



El producto de este invento, en calidad de antihelmíntico, halla empleo en el campo clínico y en el veterinario.

5. En el campo clínico, el di-(N-acetilglicinato) de piperacina se administra de preferencia por vía oral, por ejemplo en forma de comprimidos, píldoras, cápsulas o jarabes, en presencia de un diluyente inerte apropiado, sólido o líquido.

10. En el campo veterinario, se prefiere la administración oral utilizando las mismas formas farmacéuticas o bien añadiendo el producto en polvo a la comida. Con este objeto, puede agregarse el producto a uno de los ingredientes que componen la dieta normal del animal. El di-(N-acetilglicinato) de piperacina se emplea particularmente para eliminar los gusanos en los cerdos, los caballos, los bóvidos, los ovinos, las aves de corral, los perros y los gatos.



340743

B O T A

Descrito el objeto de la invención, se declara nuevas las siguientes reivindicaciones, con prioridad italiana nº 11603/66 del 20 de Mayo de 1966.

1. Un procedimiento para la preparación de di-(N-acetilglicinato) de piperacina, caracterizado por hacerse reaccionar hexahidrato de piperacina con N-acetilglicina, en presencia de un disolvente orgánico, y aislarse de manera conocida el producto obtenido.
2. Un procedimiento para la preparación de di-(N-acetilglicinato) de piperacina.
10. Según se describe y reivindica en la presente memoria que consta de 9 hojas, foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras,

Madrid, a **19 MAY. 1967**

P.a. **JAIMÉ ISERN**

Empleo: LUIS ROY PADILLA