

348205

29



COT D 309/08, 309/10, A61K 31/35

P A T E N T E
D E
I N V E N C I Ó N

a favor de INSTITUTO FARMACOLÓGICO EXPERIMENTAL, S. A., entidad española, domiciliada en Barcelona, Calle Bruch, 49, por "PROCEDIMIENTO DE OBTENCIÓN DE UNA SAL DEL ÁCIDO 2,2'-DIHIDROXI-1,1'-DINAFTILMETANO-3,3' -DICARBOXÍLICO, DE APLICACIÓN FARMACÉUTICA".

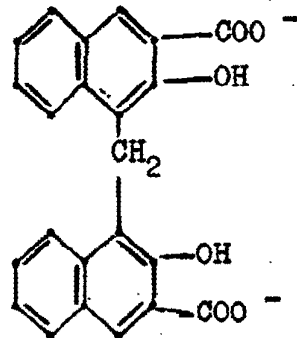
- . -

MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención se refiere a un procedimiento de obtención del embonato de neomicina, a partir del ácido 2,2'-dihidroxi-1,1' -dinaftilmetano-3,3' -dicarboxílico (también llamado ácido embónico), con la base neomicina.

5. El producto obtenido es fisiológicamente tolerable y tiene una intensa acción antimicrobiana, no siendo absorbido por el tracto intestinal.

- De acuerdo con la invención, el procedimiento consiste esencialmente en preparar la sal en cuestión a partir de una sal neutra del anión representado por la fórmula:
- 10.



y de una sal inorgánica de la neomicina, ambas solubles en agua.

5. En la reacción intervienen los dos grupos carboxílicos del anión, habiéndose comprobado que la reacción citada tiene unas características óptimas en medio acuoso, por lo que se emplean sales solubles en agua del ácido embónico y de la neomicina.

10. Por consiguiente, las sales sódicas y potásicas del ácido embónico y el clorhidrato y el sulfato de neomicina, son las más adecuadas, aun cuando es posible la obtención del producto en cuestión mediante otras sales también solubles en agua.

15. Dicho disolvente permite solubilizar totalmente los dos componentes, sin intervenir en la reacción, insolubilizando al máximo el producto resultante (o sea el embonato de neomicina) y solubilizar totalmente el producto secundario del proceso.

20. Asimismo de acuerdo con la invención, y con vistas a obtener un rendimiento óptimo, se ha comprobado que debe operarse a temperatura ambiente, regulando la velocidad de precipitación con la adición lenta de uno de los componen-



tes sobre el otro y con la cantidad de disolvente apropiada, descrita en el método operatorio objeto de la presente patente.

5. El embonato de neomicina obtenido tiene un color amarillo pálido y debe conservarse al abrigo de la luz. Se aísla por filtración y se lava repetidas veces con agua destilada fría, hasta que se haya eliminado totalmente el producto secundario de la reacción. Finalmente, se seca al vacío a una temperatura no superior a los 40°C.

10. Los análisis químicos y las pruebas farmacológicas efectuadas, han dado resultados totalmente satisfactorios, habiéndose podido comprobar que su actividad antimicrobiana comparada con el sulfato de neomicina, es idéntica para un mismo contenido en neomicina base en cada uno de ellos.

15. A pesar de que el sulfato de neomicina se absorbe poco por vía oral, se han descrito efectos tóxicos generales, especialmente sordera, en algún paciente a quien se administraba sulfato de neomicina como antiséptico intestinal (Last. Eng. & Med. 252,385,1960). El embonato de neomicina, mucho menos soluble en toda clase de disolventes, se absorbe mucho menos por vía oral que el sulfato de neomicina y, por consiguiente, disminuye mucho la posibilidad de que aparezcan efectos secundarios.

20. Para una mejor comprensión de todo cuanto queda expuesto, se detalle a continuación un ejemplo práctico de realización del procedimiento objeto de la invención:



EJEMPLO

5. Se prepara inicialmente una solución acuosa de embonato sódico, para lo cual se neutralizan, mediante la cantidad estequiométrica de hidróxido sódico, los dos grupos carboxílicos de 23,30 g de ácido embónico, para obtener la sal disódica de dicho ácido, realizándose la operación en 300 a 600 g de agua, con agitación y a temperatura ambiente.

La solución es finalmente filtrada.

10. Independientemente se prepara una solución acuosa de sulfato de neomicina, para la cual se disuelven 23,35 g de sulfato de neomicina en 200 a 500 g de agua, agitando suavemente durante la disolución.

15. Las dos soluciones así obtenidas se hacen reaccionar entre sí, para lo cual se añade lentamente y con fuerte agitación a la solución de sulfato de neomicina, la de embonato sódico.

20. Rápidamente se va formando un precipitado amarillo pálido de embonato de neomicina, el cual se deja reposar y se filtra.

El producto obtenido se lava varias veces, hasta que se elimine por completo el sulfato sódico formado y se seca en un desecador de vacío con potasa, durante unas 70 horas.

25. Como resultado se obtienen 36,3 g de embonato de neomicina, con una actividad de 371 mcg/mg. y punto de fusión a 238-240° C., con descomposición.

Se comprende que serán independientes del objeto



- de la invención los medios y aparatos utilizados para llevar a la práctica el procedimiento, aplicaciones ulteriores del producto obtenido y, en general, todos cuantos detalles accesorios puedan presentarse, siempre que no aparten al conjunto de su esencialidad.
- 5.

- . -

N O T A

Se reivindica como objeto de la presente patente de invención:

10. 1. Procedimiento de obtención de una sal del ácido 2,2' -dihidroxi-1,1' -dinaftilmetano -3,3' -dicarboxílico, de aplicación farmacéutica, que consiste esencialmente en hacer reaccionar una solución acuosa de una sal neutra del ácido en cuestión, con una solución acuosa de una sal inorgánica de neomicina.
15. 2. Procedimiento de obtención de una sal del ácido 2,2' -dihidroxi-1,1' -dinaftilmetano -3,3' -dicarboxílico, según la reivindicación anterior, que se caracteriza por el hecho de que como sales neutras del ácido citado se utilizan preferentemente sales disódicas o dipotásicas, en tanto que como sal inorgánica de neomicina, se utiliza preferentemente
20. el sulfato de neomicina.
3. Procedimiento de obtención de una sal del ácido 2,2' -dihidroxi-1,1' -dinaftilmetano -3,3'-dicarboxílico, según las reivindicaciones 1 y 2, que se caracteriza por el



hecho de que la reacción se lleva a cabo en medio acuoso y ventajosamente a una temperatura comprendida entre los 10 y los 30°C.

5. 4. Procedimiento de obtención de una sal del ácido 2,2' -dihidroxi-1,1' -dinaftilmetano -3,3' -dicarboxílico, de aplicación farmacéutica.

La presente memoria consta de seis hojas foliadas escritas a máquina por una sola cara.

Barcelona, 29 de noviembre de 1967

INSTITUTO FARMACOLÓGICO EXPERIMENTAL, S. A.

p.a. I. PONTI