



385374

385374

SECCION TECNICA	
CLASIFICACION I.P.C.	
CLASE <u>C07</u>	<u>A01</u>
SUBCLASE <u>e</u>	<u>H</u>

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

por "PROCEDIMIENTO DE OBTENCION DE UN CINAMATO CON ACTIVIDAD BIOLÓGICA", a favor de la firma española FABRICA ESPAÑOLA DE PRODUCTOS QUÍMICOS Y FARMACEUTICOS, S.A., domiciliada en LAMIACO (Vizcaya).

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención se refiere a un procedimiento para la obtención de un cinamato con actividad biológica.

- Son de antiguo conocidos los beneficiosos efectos de los balsámicos en el tratamiento de las afecciones broncopulmonares. Estos productos, relativamente volátiles, que, ingeridos "per os" o inyectados intramuscularmente se eliminan por la respiración y las secreciones bronquiales y actúan de tres modos; 1) por sus propiedades antisépticas que disminuyen las infecciones de las vías respiratorias y los procesos inflamatorios de las mismas;
5. 2) fluidificando las secreciones bronquiales, que así se eliminan
- 10.



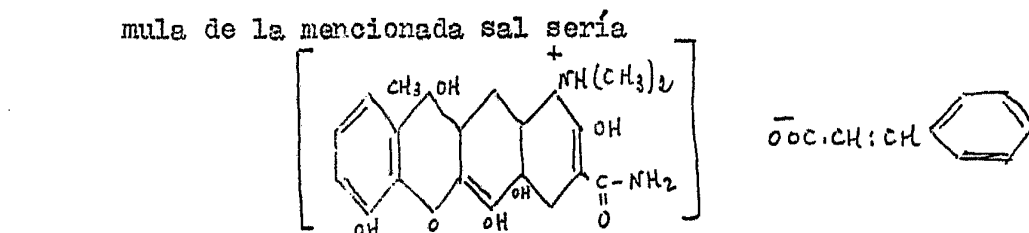
385374

más fácilmente; y 3) aumentando la actividad de los centros respiratorios, con lo que se favorece la progresión de las secreciones hacia el exterior.

5. La mayoría de estos productos agrupados bajo el nombre genérico de balsámicos (balsamos de Perú y Tolú, benjuí de Sumatra, estoraque, etc.) contienen elevadas proporciones de ácido cinámico, libre o combinado en forma de ésteres.

10. Por otro lado, es bien sabido que las valiosas propiedades farmacológicas y terapéuticas de muchos antibióticos pueden incrementarse modificando más o menos profundamente su molécula, con vistas a facilitar su absorción, a favorecer su fijación sobre las proteínas del plasma sanguíneo, (con la consiguiente elevación de los niveles hemáticos), a mejorar su resistencia frente a los enzimas inhibidores, etc..

15. A la vista de estos hechos, parece lógico el intento de reunir en una sola molécula las propiedades del ácido cinámico y de un antibiótico, como la tetraciclina base, con el fin de obtener un fármaco de utilidad en el tratamiento de las afecciones bronquiales. Tal asociación puede lograrse por una reacción de salificación, la más adecuada dados los caracteres ácido y básico, respectivamente, del cinámico y de la tetraciclina. La fórmula de la mencionada sal sería



25. Las anteriores hipótesis se han comprobado mediante experiencias con animales de laboratorio, de las que ha resultado que la toxicidad aguda por vía oral del nuevo compuesto, es muy baja y la DL50 por vía intraperitoneal es más favorable que la correspondiente al clorhidrato de tetraciclina. Por lo que se refiere

385374



- a la toxicidad crónica, en los animales sometidos a tratamiento continuado durante seis semanas, el ritmo de crecimiento ha sido en todo comparable al de los testigos y, por otra parte, en la autopsia de los mencionados animales, no se ha observado alteración de ninguna clase en los exámenes anatómicos e histológicos realizados sobre el hígado, bazo, riñón, suprarrenales, etc..
5. Tampoco se encontraron, en ningún caso, anormalidades de la crisis hemática, de la azotemia, ni de la glicemia. En la determinación de niveles de antibiótico en plasma sanguíneo tras la administración oral de cinamato y clorhidrato de tetraciclina a dos grupos de ratas, no se aprecian diferencias significativas entre ambos grupos.
- 10.

- En cambio, en los ensayos tendentes a comprobar la eventual capacidad del ácido cinámico de favorecer la absorción de la tetraciclina a nivel pulmonar, quedó ampliamente demostrada tal suposición, observándose en los animales afectados de irritación broncopulmonar y tratados con cinamato de tetraciclina, concentraciones de antibiótico en tejido pulmonar superiores en un 70% a las obtenidas con el clorhidrato de tetraciclina.
- 15.

- Para preparar este cinamato, se hacen reaccionar una solución de ácido cinámico con otra de tetraciclina base, en un disolvente anhidro, con lo que se evitan los fenómenos de hidrólisis en las condiciones descritas en los ejemplos siguientes, que son solamente descriptivos y, en ningún modo, limitativos:
- 20.

25. EJEMPLO 1

- En un aparato esmaltado o matraz de vidrio de 25 l. de capacidad, provisto de agitación y embudo de goteo, se prepara, bajo atmosfera inerte una solución de un mol (444,4 gr.) de tetraciclina base, en 15 ls. de alcohol etílico absoluto y sobre ella se va vertiendo poco a poco, a través del embudo de goteo y con
- 30.

385374



buena agitación, otra solución de 148 gr. (un mol) de ácido cinámico en 3ls. de alcohol etílico absoluto. Terminada la adición se continua agitando  $\frac{1}{2}$  hora más, tras lo cual, la solución se pasa, a través de un filtro, a un evaporador rotativo de vacío, donde se separa el producto por evaporación a sequedad, a temperatura nunca superior a los 20°C.

El cinamato de tetraciclina obtenido, 580 gr., se termina de secar en vacío sobre sulfúrico y es un polvo fino de color amarillo, con una riqueza en tetraciclina base de un 75%.

10. EJEMPLO 2.

Dos soluciones, una de 900g. de tetraciclina base en 30 ls. de acetona deshidratada y otra de 300 g. de ácido cinámico en 5 ls. de acetona, también anhidra, ambas previamente filtradas, se vierten a un tiempo, con buena agitación y en cantidades proporcionales, sobre 50 ls. de éter de petróleo (p.e. 50°C-70°C) contenidos en un aparato esmaltado de 100 ls. de capacidad, bajo atmósfera de nitrógeno, continuando la agitación por  $\frac{1}{2}$  hora después de terminada la adición. La suspensión obtenida se pasa mediante presión de nitrógeno a un filtro cerrado, en el que se recoge el cinamato de tetraciclina sólido. El producto bien escurrido se lava con una pequeña cantidad de éter de petróleo, se escurre de nuevo y se seca en vacío, a la temperatura ordinaria y sobre raspaduras de parafina sólida. Se obtiene unos 1100 g. de cinamato.

25. Descrita suficientemente en lo anteriormente expuesto la naturaleza y objeto de esta invención, se hace constar que las características del procedimiento desarrollado son susceptibles de modificaciones o variaciones de detalle, en cuanto no alteren su principio fundamental que queda expuesto en las reivindicaciones que siguen.

= . =



385374

N O T A

Hecha la descripción del presente invento lo que se declara como nuevo y de propia invención comprende las reivindicaciones siguientes:

5. 1.- Procedimiento de obtención de un cinamato con actividad biológica caracterizado por el hecho de que en un medio anhidro y trabajando en atmósfera inerte se hacen reaccionar el ácido cinámico con la tetraciclina base, obteniéndose un cinamato de tetraciclina con actividad biológica.

10. 2.- Procedimiento de obtención de un cinamato con actividad biológica.

Según se describe y reivindica en la presente Memoria que consta de cinco hojas foliadas y mecanografiadas por una sola cara.

Madrid, a 9 de Noviembre de 1970.

FABRICA ESPAÑOLA DE PRODUCTOS QUIMICOS  
Y FARMACEUTICOS, S.A.

p. a.

  
firmado: JOSE RODRIGUEZ

*M*