

Int. Cl.<sup>9</sup> A 61K 47/00, 31/415, 31/345 (07D 405/12

404826

Int. Cl.<sup>9</sup> A 61K 73



**404826**

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

SECCION TECNICA  
CLASIFICACION I. P. C.  
CLASE \_\_\_\_\_  
SUBCLASE \_\_\_\_\_

por "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE COMPLEJOS METALICOS DE RECUBRIMIENTO SOBRE DERIVADOS NITROFURANICOS DEL TIPO DE NITROFURANTOINAS", a favor de la firma española LABORATORIOS LEVEL S.A., domiciliada en Barcelona, París, nº 184, 5ª.

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

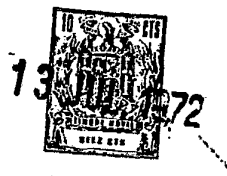
Los derivados nitrofuránicos son un extenso grupo de productos orgánicos que tienen gran importancia técnica y científica. Dentro de ellos, las nitrofurantoínas son un grupo especial que se distingue por su interés terapéutico, debido a su acción antibacteriana, lo que los hace insubstituíbles como fármacos antiinfecciosos.

5.

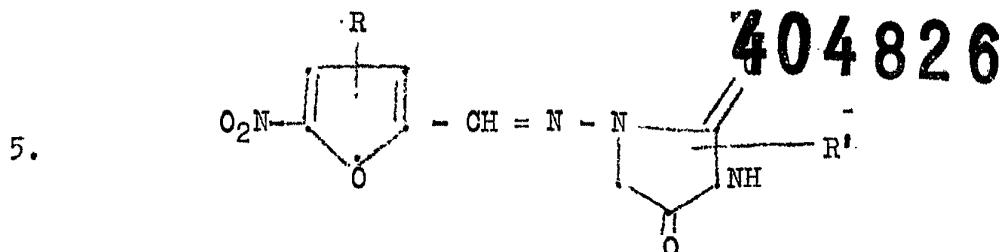
La presente invención se refiere a un procedimiento particular para la presentación de nitrofurantoínas en forma de complejos metálicos de recubrimiento con sustancias inorgánicas u orgánicas y en dispersión sólida, además, en una matriz de un antiácido protector gástrico.

10.

Las nitrofurantoínas, a que se refiere la presente invención, son derivados por substitución de la 5-nitro-3-



-furfuriliden-l-amino-hidantoína; y su estructura representativa general es la siguiente



en donde R, substituyente del anillo furánico, representa un átomo de hidrógeno, o un radical alquílico o arílico; y R', substituyente del anillo hidantoínico, puede ser un átomo de hidrógeno, un radical alquilo, un radical arilo, un grupo hidroximetilo u otro radical monovalente similar.

10.

Las nitrofurantoinas que estamos considerando son fármacos con potente acción antibacteriana, tanto sobre Gram-positivos como sobre Gram-negativos y por ello se utilizan profusamente en el tratamiento quimioterápico de infecciones producidas por dichos gérmenes, principalmente las localizadas en el tracto urinario. Su administración por vía oral no está exenta de ciertos inconvenientes, entre los que hay que destacar como más acusado un determinado grado de intolerancia gástrica, consecuencia de una acción excitomotora de tipo nicotínico sobre la musculatura gastrointestinal.

15.

20.

25.

Para remediar en parte estos inconvenientes se han presentado varios métodos, tales como la administración conjunta, en simple mezcla física, de cristales de nitrofurantoinas con antiácidos protectores de la mucosa gástrica. Un resultado terapéutico aún mejor se consigue siguiendo el procedimiento que se propone en la presente invención, en virtud del cual se consigue englobar los cristales de nitrofu.

404826



rantoína en una fina película de complejo metálico protector, para llegar a una mezcla física final en la que se interponen los cristales enrobados de nitrofurantoínas en una diluición de antiácido protector.

5.

El procedimiento se efectúa en dos fases:

- se forma un complejo metálico de la nitrofurantoína en consideración con una base inorgánica, una base orgánica o una sal básica, gracias a la capacidad de aquélla de formar estos complejos, por su naturaleza de ácido débil, debido a la presencia de grupos imino y metilenactivos en el anillo hidantoínico.

10.

- formación "in situ" del antiácido protector, por precipitación en un medio en dispersión en el que preexisten los cristales de las nitrofurantoínas ya pretratadas con bases o sales básicas. De esta forma la precipitación del antiácido tiene lugar, no solo en el seno del medio dispersor, sino también en la superficie del cristal de nitrofurantoína que, eventualmente, puede transformar su película recubriente en la del propio antiácido, en las condiciones de precipitación.

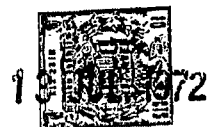
15.

20.

De esta forma se consigue obtener cristales de las nitrofurantoínas enrobadas en un recubrimiento de complejo metálico y dispersas en una matriz constituida por el antiácido protector, todo lo cual constituye una forma especialmente adecuada para la administración oral de la nitrofurantoína.

25.

Los siguientes ejemplos son indicación de los objetivos que se persiguen con el procedimiento en cuestión y no deben considerarse como limitativos.



**404826**

Ejemplo 1:

5. a) Se suspenden 20 gr. de nitrofurantoína en 250 c.c. de solución acuosa conteniendo 5 gr. de nitrato de bismuto y la cantidad precisa de ácido nítrico diluido, justamente en la proporción mínima necesaria para mantener el nitrato en disolución. Se calienta suavemente la suspensión de cristales de nitrofurantoína, en baño maría, a 45 - 50°C, para favorecer la hidrólisis del nitrato de bismuto, con lo que se consigue la formación de un precipitado de sal básica de bismuto sobre la superficie de los cristales de nitrofurantoína.

Los cristales así tratados se separan del medio líquido por filtración o centrifugación.

15. b) A una solución de 40,7 gr. de nitrato de bismuto, disueltos en la cantidad precisa de ácido nítrico diluido para mantener el nitrato en disolución, se añaden rápida y simultáneamente 20 gr. de cristales de nitrofurantoína, tratados según se describe en la fase a) anterior y 50 gr. de aluminato sódico,  $AlO_2Na$ , disueltos en 500 c.c. de agua.
20. El conjunto se mantiene a 30°C durante unos minutos y, a continuación, se separa la masa cristalina por centrifugación o filtración, lavando el precipitado con 50 c.c. de agua destilada. El precipitado está constituido por cristales de nitrofurantoína enrobados por complejo metálico
25. y diluidos en una matriz de aluminato de bismuto.

Ejemplo 2:

- a) 20 gr. de hidroximetilnitrofurantoína (Spencer, J. Organic Chemistry, USA, 29, 3416 (1964); English M., Antimicrobials Agents and Chemoterapy (1966) 434), en forma

404826



macrocristalina, se recubren de sal básica de bismuto por tratamiento con una solución ligeramente nítrica de nitrato de bismuto, siguiendo el método indicado en en Ejemplo 1 a).

5. b) Los cristales de hidroximetilnitrofurantoína, obtenidos según el apartado a) anterior, se coprecipitan con aluminato de bismuto por el mismo método descrito en el Ejemplo 1 b), es decir, con una disolución nítrica de nitrato de bismuto y otra acuosa de aluminato sódico. El precipitado está constituido por cristales macrocristalinos de hidroximetilnitrofurantoína enrobados por complejo metálico y diluidos en una matriz de aluminato de bismuto.
- 10.

Ejemplo 3:

15. a) 5 gr. de nitrofurantoína se suspenden en una solución de sulfato magnésico en agua al 5%. A la suspensión se añade, lentamente y con agitación enérgica, amoniaco acuoso al 10% hasta la aparición de un ligero precipitado persistente. Se eleva la temperatura a 40°C y se mantiene durante diez minutos. Los cristales de nitrofurantoína se recubren de una leve película de hidróxido / sal básica de magnesio.
20. Se separan de la fase líquida por filtración o centrifugación.

25. b) Los cristales de nitrofurantoína, obtenidos en la fase a) anterior, se suspenden en 200 c.c. de solución acuosa al 5% de sulfato magnésico y se añade al conjunto una cantidad equimolecular de silicato sódico soluble,  $2\text{Na}_2\text{O} \cdot 3\text{SiO}_2$ , en disolución acuosa. Se obtiene así un coprecipitado de nitrofurantoína cristalina protegida superficialmente por un complejo magnético y diluida en una matriz de silicato magnésico, antiácido, protector.

404826



Ejemplo 4:

5. a) y b) igual técnica que la utilizada en el Ejemplo 3 anterior, pero utilizando 5 gr. de hidroximetilnitrofurantoína. Se obtiene un coprecipitado de hidroximetilnitrofurantoína cristalina protegida por complejo magnésico y diluída en una matriz de silicato magnésico, antiácido, protector.

Ejemplo 5:

10. a) En 50 c.c. de isopropilato de aluminio en alcohol isopropílico, se suspenden 5 gr. de nitrofurantoína (o 5 gr. de hidroximetilnitrofurantoína) y se añaden 2 c.c. de agua. El conjunto se agita a temperatura ambiente durante 15 minutos.

15. Los cristales de la nitrofurantoína en cuestión, sobre los que ha tenido lugar un fino depósito de gel básico de aluminio, se separan del medio líquido por filtración.

20. b) Los cristales, obtenidos según a), se suspenden en 100 c.c. de isopropilato de aluminio (en alcohol isopropílico) y se añade una cantidad equimolecular (referida al isopropilato de aluminio) de una solución acuosa de ácido aminoacético (glicocola). Se obtiene una masa cristalina constituída por cristales de nitrofurantoína (o de hidroxinitrofurantoína) protegidos en su superficie por un complejo metálico de aluminio y diluídos en una matriz constituída por glicinato básico de aluminio, substancia protectora antiácida.

25.

= . =

N O T A

Descrito el objeto del presente invento, lo que se

404826



1972

declara nuevo y de propia invención, comprende las reivindicaciones siguientes:

- 1.- Procedimiento para la obtención de complejos metálicos de recubrimiento sobre derivados nitrofuránicos del tipo nitrofurantoínas, que permiten la administración oral de las formas antibacterianas nitrofurantoínicas en forma protegida, preventiva de fenómenos secundarios de intolerancia, caracterizado por recubrirse la superficie del cristal o, eventualmente, macrocristal, de nitrofurantoínas por complejos metálicos y en dispersión en una matriz constituida por una substancia antiácida protectora gástrica, cuyo recubrimiento protector se efectúa por tratamiento químico en dos etapas sucesivas, respectivamente de formación del depósito sobre la superficie cristalina y de precipitación de la substancia protectora antiácida gástrica.
- 5.
- 10.
- 15.

- 2.- Procedimiento, según la reivindicación anterior, caracterizado porque en la etapa previa se tratan los cristales o, eventualmente, macrocristales, de nitrofurantoínas con una sal metálica, o alcoholato, provocando, en la dispersión de los cristales, un fenómeno hidrolítico o ligera alcalinización, formadores de un depósito de sal básica o de hidróxido metálico sobre la superficie cristalina de nitrofurantoína, unido a ésta en forma de complejo metálico.
- 20.

- 3.- Procedimiento, según las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque, en la segunda etapa, los cristales de nitrofurantoína sometidos al tratamiento de la etapa previa, según la reivindicación 2, se suspenden en un medio líquido en que se produce la reacción de formación, por precipitación, de la substancia protectora antiácida gástrica, en forma tal que los cristales o macrocristales de ni-
- 25.

\_\_\_\_\_

404826



trofurantoína presentan en su superficie el complejo metálico con la nitrofurantoína, el cual, eventualmente, se transforma en la molécula del protector antiácido correspondiente por medios químicos, sin medios físicos de mezclado alteradores de las dimensiones cristalinas y perturbadores del perfecto recubrimiento.

5.

4.- Procedimiento, según las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado en que la etapa previa comprende el tratamiento de nitrofurantoínas con sales metálicas o alcoholatos, preferentemente de bismuto, aluminio o magnesio.

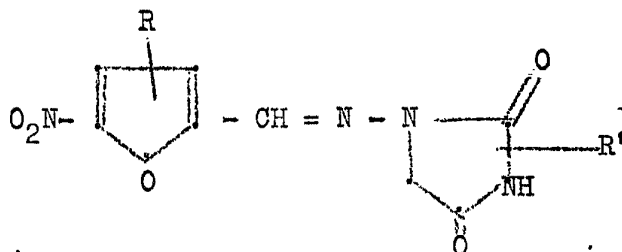
10.

5.- Procedimiento, según las reivindicaciones 1 y 3, caracterizado porque la segunda etapa comprende la formación, con precipitación, de la substancia protectora antiácida gástrica, preferentemente elegida entre un silicato metálico, glicinato complejo de aluminio, aluminato de bismuto, o similares.

15.

6.- Procedimiento, según las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque en calidad de nitrofurantoína, sometidas al tratamiento de recubrimiento, se utilizan aquellas de la fórmula general

20.



25.

donde R, sustituyente del anillo furánico, representa un átomo de hidrógeno, o un radical alquílico o arílico; y R', sustituyente del anillo hidantoínico, puede ser un átomo de hidrógeno, un radical alquílico, un

404826

13 JUL 1972



radical arilo, un grupo hidroximetilo o un radical monovalente similar.

- 7.- Procedimiento para la obtención de complejos metálicos de recubrimiento sobre derivados nitrofuránicos del tipo nitrofurantoínas.
- 5.

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

Madrid, a 13 de Julio 1972

10.

p. a.

JOSE F. NIELO

D. N.

JOSE F. NIELO

mt.