

Int. Cl.^a C07C REF: Spa-43



30 JUN. 1976
CONCEDIDA
14 JUN. 1976

Int. Cl.³ C07C 103/38

Nº 427.894

MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de concesión de una

PATENTE DE INVENCION

SOLICITANTE: EISAI CO., LTD.

RESIDENCIA: 6-10, 4-chome, Koishikawa, Bunkyo-ku,

TOKYO, Japón.

ENUNCIADO: UN PROCEDIMIENTO DE ESTABILIZACION DE -
CRISTALES α DE ESTERES DE ACIDOS GRASOS
SUPERIORES DE TIANFENICOL.

Prioridad: Patente japonesas n.º 74412/73 del 3-7-1973 y
74413/73 3-7-1973.

OF.



1 Esta invención se refiere a un procedimiento para
estabilizar cristales α de ésteres de ácidos grasos superio-
res del tianfenicol.

5 Más especialmente, la invención se refiere a un pro-
cedimiento para estabilizar los cristales α de los ésteres de
ácidos grasos superiores del tianfenicol, caracterizado por-
que un éster de ácido graso superior de tianfenicol o un és-
ter de ácido cinámico de tianfenicol, en una cantidad que no
10 presenta efecto farmacológico, se agrega a los cristales α de
un éster de ácido graso superior de tianfenicol.

 Recientemente, el tianfenicol, un agente quimiotera-
péutico, ha sido empleado ampliamente en lugar del cloranfeni-
col debido a su propiedad preferida de desplazarse en alta
concentración a la sangre, bilis u orina.

15 Sin embargo, el tianfenicol tiene el inconveniente
de que sus cristales tienen un sabor más amargo que hacen di-
fícil su administración por vía oral.

 Como procedimiento general para enmascarar el sa-
bor amargo, se efectúa la esterificación con un ácido graso
20 superior como en el caso del palmitato de cloranfenicol comer-
cial.

 En cuanto al tianfenicol, también se ha sintetizado
un éster de ácido graso superior del mismo, como se describe
en la memoria de la publicación de patente japonesa número
25 17295/1972.

 Después de intensas investigaciones de los ésteres
de ácidos grasos superiores, hemos encontrado que esos deri-
vados de ácidos grasos presentan polimorfismo. Todavía no se
había indicado el polimorfismo de ellos.

30 Después de investigar ésteres de ácidos grasos del



1 tianfenicol como el caprilato de tianfenicol, laurato de tianfenicol, miristato de tianfenicol, palmitato de tianfenicol, estearato de tianfenicol, etc, hemos encontrado que están presentes principalmente en forma de cristales α o cristales β .

5 Estos ésteres pueden prepararse por el método habitual. Por ejemplo, los ésteres se preparan haciendo reaccionar tianfenicol con un ligero exceso del cloruro del ácido graso deseado, a 20-50°C, durante varias horas, en presencia de un bicarbonato de metal alcalino o alcalino-térreo, piridina, 10 una trialquilamina, una N-alquilanilina o una N,N-dialquilanilina. Si los ésteres así obtenidos se disuelven en un disolvente orgánico hidrofílico o hidrófobo calentando y después se dejan precipitar los cristales lentamente, se obtienen cristales β .

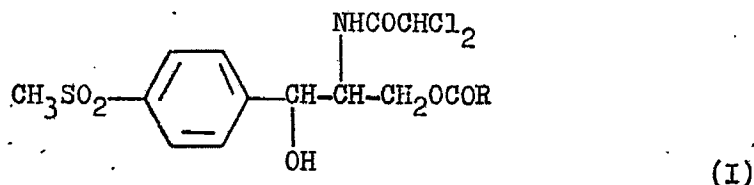
15 Por otra parte, si los cristales anteriores se disuelven en un disolvente orgánico hidrofílico como metanol, etanol, isopropanol o acetona y se calientan o se funden directamente y después la solución o la masa fundida se enfría rápidamente para solidificarla en forma de cristales, se obtiene 20 otra forma de cristales, es decir, los cristales α .

La rápida solidificación del derivado de ácido graso en cristales después de disolverlo en un disolvente orgánico hidrofílico y calentarlo puede efectuarse, por ejemplo, mediante un procedimiento en el que la solución caliente se agrega 25 gota a gota sobre agua fría para precipitar los cristales o mediante un procedimiento en el que la solución caliente se agrega gota a gota sobre trozos de hielo machacado o sobre una placa metálica enfriada con una mezcla refrigerante para precipitar los cristales. Alternativamente, pueden emplearse 30 otros procedimientos en los que el éster de ácido graso es di



1 rectamente fundido y enfriado rápidamente para efectuar la
cristalización.

En el procedimiento de esta invención, los ésteres
de ácidos grasos superiores del tianfenicol incluyen los re-
5 presentados por la siguiente fórmula general:



10 donde R representa un grupo alquilo de 9 a 17 átomos de car-
bono. Son ejemplos de estos ésteres el caprilato de tianfe-
nicol, laurato de tianfenicol, miristato de tianfenicol, pal-
mitato de tianfenicol y estearato de tianfenicol.

Entre ellos, el caprilato de tianfenicol presenta
15 otro tipo cristalino, los cristales α' , además de los crista-
les α .

Después de las investigaciones comparativas de las
actividades biológicas de los cristales α y de los cristales
 β , hemos encontrado que, sorprendentemente, los cristales α
20 tienen una actividad biológica muy superior en comparación
con los cristales β . Es decir, se ha encontrado que la con-
centración de cristales α en la sangre es de 2 a 3 veces ma-
yor que la de cristales β y, por consiguiente, los primeros
son muy ventajosos y útiles.

25 Sin embargo, en cuanto a las estabilidades termodi-
námicas de los cristales α y de los cristales β , los crista-
les α son inestables mientras que los cristales β son estables.

Si los productos cristalinos α se almacenan durante
un largo periodo de tiempo, los cristales α se convierten en
30 cristales β debido a la inestabilidad termodinámica de los



1 primeros. Además, si una suspensión acuosa de cristales α se
almacena durante un largo periodo de tiempo, las partículas
cristalinas crecen gradualmente. Así, los cristales α tienen
el inconveniente de que no pueden obtenerse preparados esta-
5 bles de los mismos.

A la vista del hecho descrito, hemos investigado in-
tensivamente la estabilización de los cristales α de los és-
teres de ácidos grasos superiores del tianfenicol de un alto
efecto biológico y hemos encontrado que, sorprendentemente,
10 los cristales α inestables son estabilizados agregándoles un
éster de ácido graso superior de tianfenicol o un éster de
ácido cinámico de tianfenicol en una cantidad que no presen-
te efecto farmacológico y que los cristales α así estabiliza-
dos y sus suspensiones acuosas no se convierten en cristales
15 β incluso después de ser almacenados durante un largo perio-
do de tiempo.

El objeto de esta invención es, por lo tanto, propor-
cionar un nuevo procedimiento de estabilización de los cris-
tales α de los ésteres de ácidos grasos superiores del tian-
20 fenicol.

En la puesta en práctica del procedimiento de esta
invención, el éster de ácido graso de tianfenicol o el éster
de ácido cinámico de tianfenicol (estabilizante) se agrega en
una proporción del orden de 0,1-10 % para obtener una mezcla
25 homogénea.

Cuando se añade como estabilizante el éster de ácido
graso de tianfenicol, debe utilizarse un éster de ácido gra-
so diferente del éster de ácido graso que se ha de estabili-
zar. La homogeneización de la mezcla que contiene dicho esta-
30 bilizante puede efectuarse por un método en el que la mezcla



1

5

10

15

20

25

30

se funde a una temperatura superior al punto de fusión de la misma y después se enfría o por un método en el que, la mezcla se disuelve en un disolvente orgánico hidrofílico como metanol, etanol, isopropanol o acetona, calentando y después la solución se enfría rápidamente o se vierte sobre agua fría para efectuar la cristalización. Sin embargo, puede emplearse uno cualquiera de otros métodos de homogeneización.

La conversión de los cristales α obtenidos como se ha descrito en cristales β es inhibida notablemente incluso después de haber almacenado durante un largo periodo de tiempo los cristales α o una suspensión acuosa de los mismos.

Los cristales α y los cristales β pueden ser analizados por análisis térmico diferencial, análisis del espectro infrarrojo, etc.

Puede prepararse una suspensión acuosa de cristales α de los ésteres de ácidos grasos superiores de tianfenicol obtenida de acuerdo con el procedimiento de esta invención en la forma habitual, por ejemplo utilizando un agente de suspensión como metilcelulosa, carboximetilcelulosa o un éster de azúcar para obtener la suspensión acuosa deseada. La suspensión acuosa así obtenida es muy estable y los cristales α no se convierten en cristales β incluso después de ser almacenados durante un largo periodo de tiempo. A continuación daremos algunos ejemplos de esta invención.

EJEMPLO 1

Se disuelven 100 g de palmitato de tianfenicol y 5 g de caprilato de tianfenicol en 500 ml de etanol, con calentamiento. Después la solución se añade gota a gota sobre agua fría, agitando para precipitar los cristales. Los cris-



1 tales α así obtenidos de palmitato de tianfenicol presentan una estabilidad, en condiciones de temperatura de 45°C , varias veces superior a la de los cristales α obtenidos en la forma habitual.

5 La lenta conversión de los cristales α citados en primer lugar en cristales β comienza al cabo de 100 días, mientras que la conversión de los últimos cristales α comienza al cabo de 45 días.

EJEMPLO 2

10 Se disuelven 100 g de palmitato de tianfenicol y 5 g de caprilato de tianfenicol en 600 ml de isopropanol, con calentamiento. Después la solución se agrega gota a gota sobre agua fría, con agitación, para precipitar los cristales.

15 Los cristales α así obtenidos tienen una estabilidad en condiciones de temperatura de 45°C , varias veces superior a la de los cristales α obtenidos en la forma habitual.

 Los primeros no se convierten en cristales β incluso después de 180 días mientras que la conversión de los últimos se inicia al cabo de 45 días.

20 EJEMPLO 3

 Se disuelven 100 g de palmitato de tianfenicol y 5 g de laurato de tianfenicol en 500 ml de metanol, con calentamiento. Después la solución se agrega gota a gota sobre agua fría, agitando, para precipitar los cristales. Los cristales α así obtenidos presentan una estabilidad, en condiciones de temperatura de 45°C , varias veces superior a la de los cristales α de palmitato de tianfenicol obtenidos en la forma habitual.

30 La lenta conversión de los cristales α formados en cristales β comienza al cabo de 120 días, mientras que la con-



1 versión de los últimos comienza al cabo de 45 días.

EJEMPLO 4

5 Se disuelven 100 g de laurato de tianfenicol y 5 g de palmitato de tianfenicol en 500 ml de etanol, con calentamiento. Después la solución se agrega gota a gota sobre agua fría, agitando, para precipitar los cristales. Los cristales α así obtenidos de laurato de tianfenicol presentan una estabilidad, en condiciones de temperatura de 45°C , varias veces superior a la de los cristales α obtenidos en la forma habitual. La lenta conversión de los cristales α citados en primer lugar en cristales β comienza al cabo de 120 días mientras que la conversión de los últimos se inicia al cabo de 60 días.

10

EJEMPLO 5

15 Se disuelven 100 g de estearato de tianfenicol y 2,5 g de caprilato de tianfenicol en 500 ml de etanol. Después la solución se añade gota a gota y agitando sobre agua fría para precipitar los cristales. Los cristales α de estearato de tianfenicol así obtenidos tienen una estabilidad, en condiciones de temperatura de 45°C , varias veces superior a la de los cristales α obtenidos en la forma habitual. La lenta conversión de los primeros cristales α en cristales β comienza al cabo de 90 días mientras que la conversión de los últimos comienza al cabo de 10 días.

20

25

EJEMPLO 6

30 Se disuelven 100 g de palmitato de tianfenicol y 2,5 g de éster de ácido cinámico de tianfenicol en 500 ml de acetona, con calentamiento. Después la solución se añade gota a gota y agitando sobre agua fría para precipitar los cristales. Los cristales α de palmitato de tianfenicol así obtenidos

30

14 JUN 1971

1 nidos tienen una estabilidad que es varias veces superior a
la de los cristales α obtenidos por el procedimiento habi-
tual, bajo unas condiciones de temperatura de 45°C. La con-
5 versión de los cristales primeros α en cristales β comien-
za lentamente al cabo de 240 días, mientras que la conver-
sión de los últimos cristales α se inicia después de 45 -
días.

EJEMPLO 7

10 Se disuelven 100 g. de laurato de tianfenicol y 5
g de éster de ácido cinámico de tianfenicol en 500 ml de ete-
nol, con calentamiento. Después la solución se añade gota a
gota y agitando sobre agua fría para precipitar los crista-
les. Los cristales α de laurato de tianfenicol así obteni-
dos tienen una estabilidad que es varias veces superior a la
15 de los cristales α obtenidos por un procedimiento habitual,
bajo unas condiciones de temperatura de 45°C. La conversión
de los primeros cristales α en cristales β se inicia lentamen-
te después de 150 días, mientras que la conversión de los -
últimos cristales α comienza al cabo de 45 días.

20 En resumen, la Patentedde Invención que se solicita
deberá recaer sobre las siguientes:

REIVENDICACIONES

25 1. Un procedimiento de estabilización de cristales
 α de ésteres de ácidos grasos superiores de tianfenicol, -
caracterizado porque comprende las etapas de disolver una -
mayor cantidad de éster de ácido graso superior de tianfeni-
col para ser estabilizado en una menor cantidad de éster de
ácido graso superior de tianfenicol diferente a dicho éster
de ácido graso superior de tianfenicol para estabilizar o -
30 éster de ácido cinámico de tianfenicol en un disolvente or-



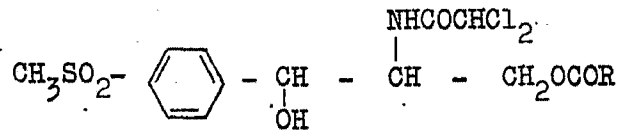
1

ganico hidrófilo con calor, y añadir la solución resultante gota a gota en agua fría con agitación para precipitar cristales α de ésteres de ácido graso superior de tianfenicol.

5

2. Un procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el éster de ácido graso superior de tianfenicol es un compuesto representado por la fórmula general:

10



donde R representa un grupo alquilo de 9 a 17 átomos de carbono.

15

3. Un procedimiento según la reivindicación 2, donde el éster de ácido graso es caprilato, laurato, miristato, palmitato o estearato.

20

4. Un procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque una cantidad menor de éster de ácido graso superior de tianfenicol o éster de ácido cinámico de tianfenicol oscila entre 0,1 y 10% basado en el éster que se estabilizará.

25

5. Un procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el disolvente orgánico hidrófilo es metanol, etanol, isopropanol o acetona.

6. Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita: - UN PROCEDIMIENTO DE ESTABILIZACION DE CRISTALES α DE ESTERES DE ACIDOS GRASOS SUPERIORES DE TIANFENICOL.

30





1 Todo conforme queda descrito y reivindicado en la
presente memoria descriptiva que consta de once páginas me-
canografiadas.

5 Madrid, 2 de Julio de 1.974

BERNARDO UNGRIA

P.P.

A handwritten signature in dark ink, appearing to read "Bernardo Ungria", written over a horizontal line.

10

15

20

25

30