

434959

Int. Cl.<sup>2</sup>: C07D//A61K

MEMORIA DESCRIPTIVA

\*\*\*\*\*

5. Correspondiente al registro de Patente de Invención que, por veinte años, se solicita pa favor de la firma "SOCIEDAD ESPAÑOLA DE ESPECIALIDADES FARMACO-TERAPEUTICAS, S.A.", de nacionalidad española, residente en Barcelona, Avda. San Antonio M<sup>a</sup>. Claret n<sup>o</sup>. 173, - - - - -

p e r

"PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE UN DERIVADO DE ESTREPTOMICINA".

\*\*\*\*\*

10. El procedimiento objeto de la presente Patente de Invención se utiliza para la obtención de un producto nuevo, de utilidad en el tratamiento de las infecciones intestinales. Por su naturaleza, este producto ofrece las ventajas de presentar una máxima actividad antibacteriana por la sinergia existente entre los dos componentes de la molé

cula, y una mínima toxicidad debida a la casi nula absorción del producto cuando se administra por vía oral.

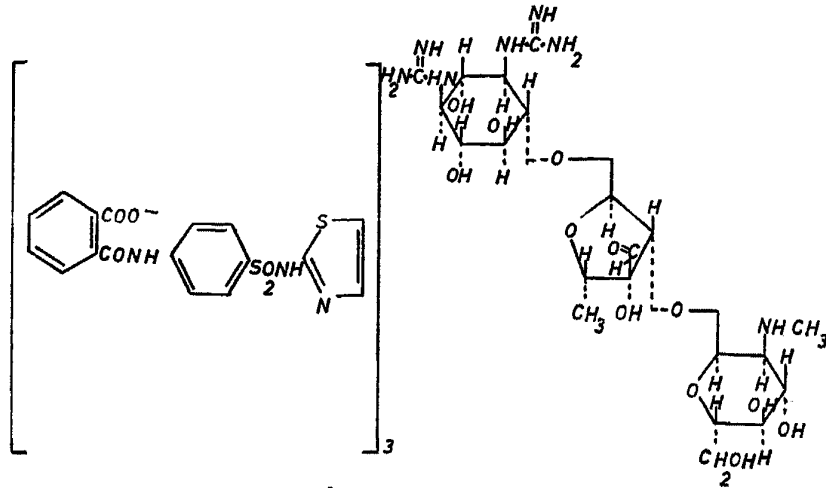
5. La utilización de las sales de derivados de la Estreptomina en el tratamiento de las infecciones del tracto intestinal se remonta a fechas inmediatamente posteriores al descubrimiento del antibiótico Estreptomina realizado por Waksman y obtenido por fermentación de los microorganismos del género Streptomyces.

10. La escasa absorción intestinal de dichas sales y su amplio espectro de acción, difundieron rápidamente su adopción en numerosas especialidades farmacéuticas destinadas al tratamiento de infecciones intestinales.

15. Los mejores resultados terapéuticos se obtuvieron asociando a los antibióticos Estreptomínicos, las sulfamidas poco solubles.

20. Tomando como base estos hechos farmacológicos, la firma solicitante ha desarrollado un nuevo procedimiento de síntesis de una nueva sal de Estreptomina, el Tiazolil-Sulfamil-Ftalato de Estreptomina, que presenta la ventaja frente a las otras sales de ser menos absorbida por el tracto intestinal y de ampliar el espectro de acción antibacteriano gracias a la presencia de la molécula sulfamídica.

25. El nuevo procedimiento de obtención se basa en la reacción de salificación entre el ácido Tiazolil-Sulfamil-Ftálico y la Estreptomina, a fin de obtener el producto de fórmula:



Para ello se suspende el ácido Ftalil-Sulfamidotiazol en agua permutada neutralizándose la suspensión con Na-OH hasta lograr una disolución casi total.

5. Sobre ésta, se vierte una solución de Sulfato de Estreptomicina en agua permutada, que deberá estar a pH neutro, manteniéndose todo ello en constante agitación. Antes de finalizar la adición, precipita gran parte del producto a obtener. Se completa la precipitación por enfriamiento.

10. Una vez descrita la esencialidad del proceso, se cita a continuación un ejemplo ilustrativo, no limitativo, del procedimiento, industrializable naturalmente utilizando cantidades proporcionales, a las consideradas en este ejemplo.

EJEMPLO:

15. En un vaso de precipitados de 1.000 cc. se suspenden 100 gr. de Ftalil-sulfamidotiazol en 500 cc. de agua permutada

tada y se calienta a 40°C.

Se neutraliza la suspensión con NaOH siguiendo la solubilización casi total.

5. Se filtra la solución obtenida por filtro de pliegues y se vierte la solución transparente en otro vaso.

En un vaso de 100 cc. se disuelven 20 gr. de Sulfato de Estreptomicina en 35 cc. de agua permutada, y se controla el pH que debe resultar neutro.

10. Se vierte la solución de Sulfato de Estreptomicina en el vaso que contiene la solución de la sal sódica del Ftalil-Sulfatiazol mantenida bajo constante agitación. Antes de terminar la adición de la solución antibiótica precipita gran parte del Tiazolilsulfamil-Ftalato de Estreptomicina, formando una masa compacta que debe ser continuamente agitada para evitar su completa solidificación.

15. Se enfría el vaso de precipitados en nevera para completar la precipitación.

Después de 12-24 horas, se filtra la masa cremosa, en un bukner con ayuda del vacío.

20. Del filtrado puede recuperarse el exceso de Ftalilsulfamidotiazol que interviene favoreciendo la precipitación por efecto del ion en común, por acidificación con  $H_2SO_4$ .

25. El precipitado de Tiazolilsulfamil-Ftalato de Estreptomicina separado en la filtración se lava disgregándolo en un vaso de precipitados con 500 cc. de agua permutada y 0,35 cc. NaOH al 10%.

Se filtra el precipitado en bukner y se lava con abundante agua permutada dejando escurrir perfectamente.

30. Se seca en estufa a 40°C, se pulveriza en mortero y se seca nuevamente a 40-50°C en estufa; finalmente se tamiza con un tamiz nº. 70.

**Rendimiento 75%**

5. El producto obtenido por este procedimiento, el Tiazolilsulfamil-Ftalato de Estreptomocina, posee una elevada actividad antibiótica y quimioterápica y resulta sumamente insoluble.

La baja solubilidad de esta sal dificulta la ya escasa absorción intestinal de sus componentes, siendo las concentraciones hemáticas alcanzadas con su administración por vía oral, prácticamente nulas.

10. Con ello se logra al mismo tiempo una concentración intestinal muy elevada y por tanto una acción muy efectiva en el tratamiento de las infecciones del tracto intestinal.

15. Habiéndose descrito ampliamente la naturaleza del invento, así como su realización en la práctica, se hace constar que el mismo es susceptible de variaciones de detalle, sin que por ello se altere su principio fundamental que constituye la esencia de la invención y que se declara y resume en la siguiente

**N O T A**

20. Hecha la descripción del presente invento se declara como nueva y de propia invención las siguientes reivindicaciones:

25. 1ª.- Procedimiento para la obtención de un derivado de Estreptomocina, el compuesto Tiazolil-Sulfamil-Ftalado de Estreptomocina, caracterizado porque se hace reaccionar el ácido Tiazolil-Sulfamil-Ftalico con el Sulfato de Estreptomocina en un medio disolvente inerte, generalmente agua permutada.

30. 2ª.- Procedimiento para la obtención de un derivado de Estreptomocina, Tiazolil-Sulfamil-Ftalato de Estreptomi-

cina, según la anterior reivindicación, caracterizado porque la disolución inicial del ácido Tiazolil-Sulfamil-Ftálico en agua se logra por la formación de su sal sódica al añadir al medio NaOH hasta pH neutro.

5.

3<sup>a</sup>.- Procedimiento para la obtención de un derivado de Estreptomina, Tiazolil-Sulfamil-Ftalato de Estreptomina, según las anteriores reivindicaciones, caracterizado porque al poner en contacto las dos disoluciones de Tiazolil-Sulfamil-Ftalato sódico y del Sulfato de Estreptomina, precipita el producto final a obtener, debiéndose mantener el medio en una constante agitación hasta finalizar la reacción.

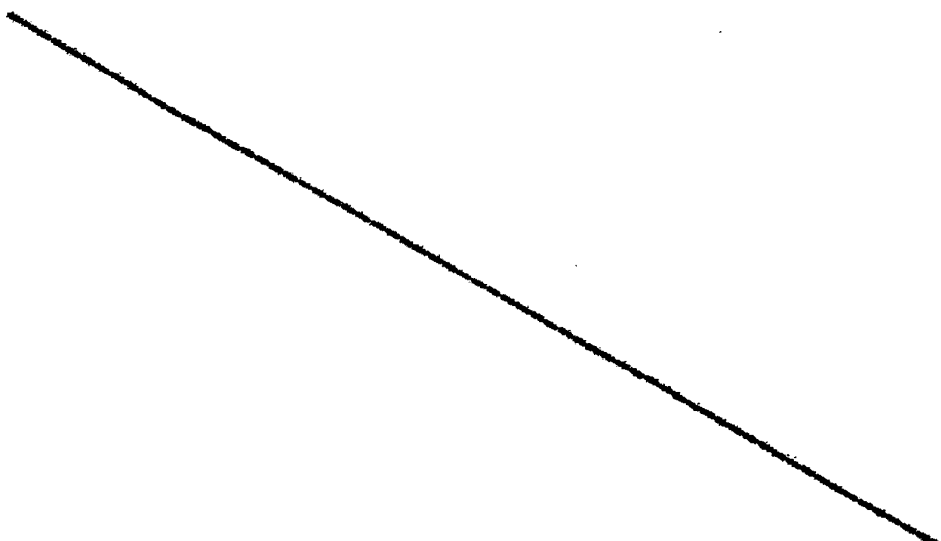
10.

4<sup>a</sup>.- Procedimiento para la obtención de un derivado de Estreptomina, según las anteriores reivindicaciones, caracterizado porque el producto obtenido, el Tiazolil-Sulfamil-Ftalato de Estreptomina, se purifica por filtración y lavados sucesivos con agua permutada y el álcali utilizado para la formación de la sal del ácido Tiazolil-Sulfamil-Ftálico.

15.

20.

5<sup>a</sup>.- PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE UN DERIVADO DE ESTREPTOMICINA.



Según se describe y reivindica en la presente Memoria descriptiva que consta de siete hojas foliadas y escritas por una sola cara y acompañada de una documentación.

Madrid, a 21 de Febrero de mil novecientos setenta y cinco.

P.A.,

A handwritten signature in dark ink, appearing to be 'R. A.', written over a faint, illegible stamp or set of lines.