



REPÚBLICA FEDERATIVA DO BRASIL

Ministério do Desenvolvimento, Indústria e Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial



CARTA PATENTE N.º PI 9907575-0

Patente de Invenção

O INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL concede a presente PATENTE, que outorga ao seu titular a propriedade da invenção caracterizada neste título, em todo o território nacional, garantindo os direitos dela decorrentes, previstos na legislação em vigor.

(21) Número do Depósito : PI 9907575-0

(22) Data do Depósito : 09/12/1999

(43) Data da Publicação do Pedido : 02/10/2001

(51) Classificação Internacional : A61K 31/70; A61K 31/13; A61K 33/24

(54) Título : PROCESSO PARA PREPARAÇÃO DE ANTIMONIATO DE MEGLUMINA E DE ANTIMONIATO GLUCONATO DE POTÁSSIO UTILIZADOS NO TRATAMENTO DE PROTOZOONOSES

(73) Titular : Universidade Federal de Minas Gerais, CGC/CPF: 17217985000104. Endereço: Av. Antonio Carlos, 6627, Pampulha, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil (BR/MG).

(72) Inventor : Cynthia Peres Demicheli, Professora. Endereço: Rua Tavares Bastos 343, Apto., Coração de Jesus, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil.

Prazo de Validade : 10 (dez) anos contados a partir de 24/12/2013, observadas as condições legais.

Expedida em : 24 de Dezembro de 2013.

Assinado digitalmente por
Júlio César Castelo Branco Reis Moreira
Diretor de Patentes

15 de Novembro
REPÚBLICA FEDERATIVA DO BRASIL
de 1889

“PROCESSO PARA PREPARAÇÃO DE ANTIMONIATO DE MEGLUMINA E DE ANTIMONIATO GLUCONATO DE POTÁSSIO UTILIZADOS NO TRATAMENTO DE PROTOZOONOSES”

5 A presente invenção se refere a um novo método de síntese do antimoníato de meglumina e do antimoníato gluconato de sódio, produtos estes, derivados do ácido antimônico. Estes derivados de antimônio pentavalentes são amplamente utilizados no tratamento da leishmaniose em seres humanos e em cães. O âmbito da aplicação desta patente é para a preparação de medicamentos de uso farmacêutico e veterinário contendo estes derivados.

10 A leishmaniose é uma doença parasitária que segundo dados da Organização Mundial de Saúde atinge cerca de 12 milhões de pessoas no mundo. No Brasil, dados recentes relatam a ocorrência de cerca de 20.000 novos casos anuais da doença. As leishmanioses são causadas por várias espécies de protozoários flagelados pertencentes a ordem Kinetoplastidae e ao gênero
15 *Leishmania*. São zoonoses típicas de zonas rurais nas regiões tropicais e subtropicais do mundo, embora tenha prevalência em subúrbios de algumas grandes cidades. A leishmaniose é transmitida aos hospedeiros vertebrados pela picada de um flebotomíneo que regurgita o parasito na forma promastigota. Esses parasitos são fagocitados por macrófagos, no interior dos quais estes se
20 transformam em amastigotos. Os amastigotos se multiplicam livremente no compartimento ácido dos fagolisossomos e escapam do sistema de defesa do hospedeiro. A *Leishmania* corresponde a um complexo de várias espécies diferentes que causam vários tipos de manifestações clínicas que incluem formas cutânea, mucocutânea e visceral (Tabela abaixo).

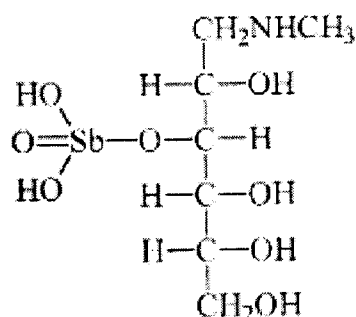
TABELA 1- Manifestações clínicas resultantes da infecção por *Leishmania* e distribuição da doença no mundo

Espécie	Manifestações Clínicas	Distribuição da Doença
<i>L. donovani</i> <i>infanfun</i> <i>donovani</i> <i>chagasi</i>	Visceral Visceral Visceral	Região Mediterrânea, África e Ásia América do Sul e Central
<i>L. tropica</i>	Cutânea	Europa, Ásia, Norte da África
<i>L. major</i>	Cutânea	Ásia e África
<i>L. aethiopica</i>	Cutânea	Etiópia e Kênia
<i>L. Mexicana</i> <i>mexicana</i> <i>amazonensis</i> <i>pifanoi</i>	Cutânea	América do Sul e Central
<i>L. braziliensis</i> <i>braziliensis</i> <i>guyanensis</i> <i>panamensis</i>	Muco-cutânea Cutânea Cutânea	América do Sul América do Sul América do Sul e Central
<i>L. peruviana</i>	Cutânea	América do Sul

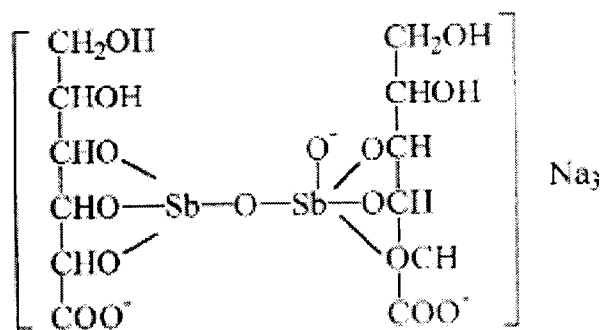
- 5 No Brasil, ocorrem a leishmaniose tegumentar que é causada por protozoários dos complexos *Leishmania braziliensis* e *Leishmania mexicana* e a leishmaniose visceral que recebe várias denominações, entre elas calazar, Kala-azar (febre-negra), esplenomegalia tropical, anemia esplenomegálica e calazar americano, que é causado por um único parasito *Leishmania (Leishmania)*
- 10 *chagasi* pertencente ao complexo *Leishmania donovani*. O cão aparece como hospedeiro vertebrado nas formas cutânea e visceral das leishmanioses e particularmente no caso da leishmaniose visceral, tem papel importante como reservatório e fonte de infecção da doença em área endêmica. A leishmaniose visceral apresenta índice de letalidade de 100% nos casos não tratados
- 15 clinicamente. Os fármacos mais utilizados na quimioterapia das leishmanioses são: os derivados do antimônio pentavalente que, apesar de apresentarem vários efeitos tóxicos, têm sido utilizados por mais de 40 anos no tratamento da

leishmaniose humana; a pentamidina e a anfotericina B, que constituem alternativas terapêuticas mas que também apresentam toxicidade.

- 5 Entre os derivados de antimônio, destacam-se os antimoniais pentavalente notadamente o antimoniato de meglumina (Glucantime, Rhodia) e o antimoniato gluconato de sódio (Pentostan, Welcome) que são os medicamentos de primeira escolha no tratamento desta doença. As estruturas exatas dos princípios ativos destes fármacos não foram ainda determinadas. Têm sido propostas as seguintes fórmulas estruturais:



antimoniato de meglumina



antimoniato gluconato de sódio

- 10 Devido à localização intracelular do parasito, existe dificuldade de atuação satisfatória da quimioterapia. Novas formulações onde se observa a associação dos fármacos a vetores dirigidos para os macrófagos, tais como os lipossomas,

também aparecem na literatura mostrando aumento da atividade e/ou redução da toxicidade do fármaco.

É também importante ressaltar que, não existe um tratamento adequado para a leishmaniose canina. Sendo o cão o animal reservatório do parasito, as medidas adotadas consistem no sacrifício do animal, caso esta doença seja constatada. Porém, o tratamento de animais com possibilidade de recuperação (sem lesões viscerais graves) tem sido realizado na Espanha sendo o Glucantime o medicamento utilizado. Em geral, o tratamento conduz à cura clínica aparente. Porém, depois de três ou quatro meses, os testes clínicos indicam a volta da doença.

Outro fator agravante para o tratamento da leishmaniose em nosso país, é que o Brasil não possui a tecnologia para produzir o Glucantime nem o Pentostan, ficando sujeito às oscilações do mercado internacional e na dependência das multinacionais; o que têm levado muitas vezes o país a ficar sem o medicamento para oferecer à população, causando até mesmo a interrupção do tratamento. Por razões econômicas e de Saúde Pública, seria então importante que o Brasil pudesse produzir os seus próprios antimonias.

As primeiras patentes surgidas na literatura (UK-A-343898; UK-A-352928; DE-A-0525651) se referem à síntese de derivados de antimônio pentavalente a partir da reação do óxido de antimônio com açúcares, álcoois alifáticos e ácidos derivados de açúcares (ex. ácido glucônico). Posteriormente, em 1949, observa-se uma publicação onde se descreve a síntese de derivados de antimônio com o gluconato de sódio, (Bose, G., Indian J. Pharm., 11, 15-5, 1949) preparado a partir do pentóxido de antimônio, ácido glucônico, hidróxido de sódio e água, e uma patente americana (USA-3306921) a partir do tricloreto de antimônio. Por outro lado, o produto comercializado pela Rhodia do Brasil, o sal de meglumina do ácido antimônico (Glucantime) é preparado a partir do ácido antimônico e N-metil-glucamina em meio aquoso. Mais recentemente (1994), uma patente de procedência espanhola (ES 2050614), reivindica os produtos obtidos a partir do trióxido de antimônio, em presença de água oxigenada, em meio aquoso na presença seja de meglumina, seja do ácido glucônico. Estas rotas apresentam

diferentes processos e os derivados são dificilmente obtidos. Cabe ressaltar que a caracterização e pureza destes compostos restam a ser demonstrados.

Nós propomos um novo procedimento simples e original para a obtenção de derivados do ácido antimônico que apresenta várias vantagens com relação às técnicas anteriores. Entre estas, podemos citar que o nosso procedimento é realizável em poucas etapas. Por exemplo, a patente de procedência espanhola (ES2050614) que reivindica a síntese do princípio ativo do glucantime (antimoniato de meglumina) e do pentostan (antimoniato gluconato de sódio) realizam a síntese destes produtos a partir do trióxido de antimônio (Sb_2O_3) que deve passar por um processo de oxidação com H_2O_2 para obtenção da forma pentavalente. Nós eliminamos esta etapa, pois já partimos de uma forma pentavalente sendo o SbCl_5 o reagente de partida. Outro fator a ser ressaltado é que o antimoniato de meglumina obtido no nosso processo pôde ser obtido empregando uma temperatura bastante inferior àquela empregada no processo descrito na patente de procedência espanhola ($>90^\circ\text{C}$).

Podemos ainda ressaltar que formulações que contêm o antimoniato de meglumina diferem largamente entre si com relação à toxicidade e à estabilidade, devido ao problema de reprodutibilidade do processo de síntese. Com o nosso processo este produto foi obtido de maneira reprodutível e facilmente caracterizado.

Assim, uma rota sintética reprodutível que leva a um produto puro apresenta a vantagem de assegurar a qualidade do produto.

Características Técnicas do Procedimentos de obtenção dos derivados do

ácido antimônico

O novo processo para preparação de derivados do ácido antimônico é caracterizado por compreender as operações que podem ser visualizadas no fluxograma (Figura 1). Inicialmente o pentacloreto de antimônio (1) é adicionado em água (2) ocorrendo a hidrólise (3) e a obtenção do ácido antimônico. O ácido antimônico assim obtido é separado do meio reacional por centrifugação ou por filtração (4). Ao precipitado obtido (5), adiciona-se uma solução aquosa que

5 contenha um agente complexante, capaz de se ligar ao antimônio, como por exemplo: qualquer tipo de açúcares, poli-açúcares, álcoois alifáticos, ácidos e aminas derivados de açúcares e de álcoois ou por agentes complexantes que conttenham grupos hidroxilas e carboxilatos. No fluxograma (Figura 1) utilizamos
10 como exemplo o N-metil glucamina (6). O meio reacional deve ser mantido em aquecimento em pH neutro com KOH (7). A mistura inicialmente de aspecto leitoso, torna-se transparente no final da reação onde obtém-se o produto esperado na solução aquosa (8). Este produto é recuperado através de precipitação com acetona (9) e separado da solução por filtração, decantação ou
15 centrifugação (10). Quando N-metil-glucamina é utilizado como agente complexante do antimônio (estapa(6)) do fluxograma (Figura 1), obtém-se o antimoniato de meglumina (11). O antimoniato de meglumina pode ser utilizado no tratamento de leishmania que provocam doenças viscerais ou cutâneas em humanos e em cães. O antimoniato de meglumina e outros derivados que
20 apresentarem atividade poderão ser utilizados para o preparo de formas farmacêuticas sejam elas soluções, suspensões, dispersões coloidais como lipossomas ou sistemas poliméricos e formas farmacêuticas de uso tópico (pomadas, emulsões do tipo O/A ou A/O ou A/O/A).

A presente invenção pode ser ilustrada com os exemplos seguintes:

20 **Exemplo 1**

Pega-se volume equivalente a 0,004 mol de pentacloreto de antimônio e adiciona-se a 15 volumes de água com agitação, observa-se a formação de um precipitado branco que é separado por centrifugação. O precipitado é lavado abundantemente com água até eliminação completa de cloreto. Em seguida,
25 adiciona-se 0,004 mol de N-metil-glucamina e quantidade equivalente de ácido antimônico em 25 mL de água com agitação e aquecimento. A mistura é mantida a temperatura na faixa de 40 a 90°C e o pH da solução em torno de 8 é ajustado com hidróxido de potássio. A mistura originalmente de aspecto leitoso, tornou-se quase transparente ao longo da reação. O ácido antimônico que não reagiu, foi
30 eliminado por centrifugação. Um sólido de cor branca foi precipitado em acetona.

Obtém-se antimoniato de meglumina, de fórmula molecular $C_7H_{18}O_8Sb \cdot 3H_2O$, com 95% de rendimento. No âmbito desta invenção foi usado acetona mas o procedimento pode ser feito com solvente polar miscível em água como etanol, metanol, acetonitrila, etc. O produto foi caracterizado através de análises elementares (C,H,N), absorção atômica (Sb) e análise térmica. As análises elementares forneceram: %C = 20,07 (20,45); %H = 5,70 (5,57); %N = 3,58 (3,56); %Sb = 28,03 (28,9). A análise térmica indicou a presença de três moléculas de H_2O . O espectro de infravermelho do complexo, quando comparado ao do N-metil-glucamina, mostrou mudanças nas vibrações de estiramento dos grupos O-H e N-H na região de $3550-3000\text{ cm}^{-1}$, indicando a complexação do antimônio ao ligante. Observa-se também o alargamento das bandas de deformação angular no plano dos grupos O-H ($1500-1200\text{ cm}^{-1}$) e de estiramento dos grupos C-O ($1100-1000\text{ cm}^{-1}$). Observa-se uma nova banda em 750 cm^{-1} que pode ser atribuída à vibração de estiramento Sb-O.

15 **Exemplo 2**

Pega-se volume equivalente a 0,004 mol de pentacloreto de antimônio e adiciona-se a 15 volumes de água com agitação, observa-se a formação de um precipitado branco que é separado por centrifugação. O precipitado é lavado abundantemente com água até eliminação completa da presença de cloreto. Em seguida, adiciona-se 0,004 mol de ácido glucônico e quantidade equivalente de ácido antimônico em 25 mL de água com agitação e aquecimento. A mistura é mantida a temperatura compreendida na faixa de 40 a 90°C e o pH da solução em torno de 8 é ajustado com hidróxido de potássio. A mistura originalmente de aspecto leitoso, tornou-se quase transparente ao longo da reação. O ácido antimônico que não reagiu, foi eliminado por centrifugação. Um sólido de cor branca foi precipitado em acetona. Obtém-se antimoniato gluconato de potássio, de fórmula molecular $K_3C_{12}H_{17}O_{17}Sb_2$, com 93% de rendimento. No âmbito desta invenção foi usado acetona, mas o procedimento pode ser feito com solvente polar miscível em água como etanol, metanol, acetonitrila.

30 **Exemplo 3**

Exemplo de aplicação da seguinte invenção pode ser ilustrado pela atividade leishmanicida in vitro contra promastigotas de *Leishmania (V.) guyanensis*. A atividade do antimoniato de meglumina foi avaliada e comparada à atividade do Glucantime (Rhodia) pela determinação de curvas de crescimento da linhagem na presença de concentrações variadas destes compostos.

A concentração inibitória de 50% do crescimento foi determinada para cada um utilizando-se os dados obtidos com 72 horas de incubação. Os valores estão apresentados na tabela a seguir.

TABELA 2- Suceptibilidade da linhagem de *Leishmania (V.) guyanensis* frente ao antimoniato de meglumina objeto da presente invenção e ao Glucantime (Rhodia).

FÁRMACO	CI ₅₀
Glucantime	0,2
Antimoniato de meglumina (objeto da presente invenção)	0,5

CI₅₀ = Concentração inibitória de 50% do crescimento celular, expresso em mg/ml

Exemplo 4

Exemplo da presente invenção pode também ser ilustrado pela atividade leishmanicida em modelo experimental de leishmaniose visceral. A atividade do produto obtido em nosso laboratório foi comparada com aquela do Glucantime comercial, através de testes realizados em hamsters *Mesocricetus auratus* infectados com o parasito *Leishmania chagasi* (MHU/BR/70/BH46). Comparativamente ao Glucantime comercial, o produto objeto da presente invenção, mostrou aproximadamente a mesma atividade, ou seja manteve o peso do baço dos animais abaixo daquele dos animais não tratados o que indica um nível menor de infecção (tabela abaixo). Além disso, na dose utilizada (100 mg Sb/Kg/dia i.p. durante 10 dias) nenhuma toxicidade aguda (morte de animais) foi observada nos grupos tratados.

TABELA 3: efeito do tratamento com antimoniato de meglumina sobre o peso do baço em hamsters infectado por *Leishmania chagasi*:

Grupo	Peso Médio de Baço (Desvio Padrão)	Números de Animais com Peso do Baço < 0,35 g
Antimoniato de meglumina (objeto da presente invenção)	0,21 (0,19)	10/10
Glucantime comercial (Rhodia)	0,26 (0,16)	6/10
Controle (não tratado)	0,56 (0,40)	4/12

(tratamento iniciado 17 dias depois da infecção: 100mg Sb/kg/dia i.p. durante 10 dias)

5 **Exemplo 5**

Exemplo da seguinte invenção pode também ser ilustrado pela atividade leishmanicida in vivo do produto, objeto da presente invenção, na forma encapsulada em lipossomas. Novo procedimento para preparação de formas farmacêuticas com estes derivados consiste no encapsulamento dos derivados sintetizados em lipossomas. A administração de drogas antimoniais na forma encapsulada em lipossomas aumenta significativamente a atividade das mesmas contra a leishmaniose visceral. A atividade de uma preparação a base de lipossomas foi avaliada no modelo hamsters infectados com amastigotos de *Leishmania chagasi*. Na tabela abaixo podemos observar o efeito do tratamento com uma dose única de antimoniato de meglumina encapsulado em lipossomas sobre o peso do baço em hamsters infectado por *Leishmania chagasi*. O antimoniato de meglumina sintetizado foi encapsulado em lipossomas do tipo vesículas multilamelares formadas dos seguintes lipídios: diestearoilfosfatidilcolina, colesterol e dicetilfosfato (relação molar: 5/4/1). Comparativamente ao Glucantime livre, a preparação do antimoniato de meglumina encapsulada em lipossomas se mostrou eficiente para impedir o

aumento do peso do baço (relacionado ao desenvolvimento da infecção).

TABELA 4: Efeito do tratamento com antimoniato de meglumina, encapsulado em lipossomas sobre o peso do baço em hamsters infectado por *Leishmania Chagasi*:

TRATAMENTO*	PESO MÉDIO DE BAÇO (DESVIO PADRÃO)	NÚMERO DE ANIMAIS COM PESO < 0,35g (número total de animais)
Antimoniato de meglumina, objeto da presente invenção, na forma encapsulada em lipossomas	0,29 (0,19)	8/10
Lipossomas vazios	0,86 (0,51)	0/8
Controle (não tratado)	0,84 (0,54)	0/13

5

*tratamento realizado 17 dias depois da infecção: dose i.p. única de 60mg Sb/kg).

REIVINDICAÇÕES

1. PROCESSO PARA PREPARAÇÃO DE ANTIMONIATO DE MEGLUMINA E DE ANTIMONIATO GLUCONATO DE POTÁSSIO UTILIZADOS NO TRATAMENTO DE PROTOZOONOSES, caracterizado por compreender as

5 seguintes operações:

a) Hidrólise do pentacloreto de antimônio com água para obter o ácido antimônico que se separa da reação por filtração ou por centrifugação;

10 b) Reação do ácido antimônico obtido na etapa anterior com amino-açúcar e ácido carboxílico alifático, em quantidades estequiométricas ou não estequiométricas, em meio aquoso a temperatura que compreende uma faixa de 30 a 90°C em pH neutro controlado com KOH;

c) Recuperação dos sais provenientes da etapa "b" pela precipitação com acetona ou outro tipo de solvente orgânico miscível em água como por exemplo: metanol, etanol, acetonitrila ou através de liofilização.

15 **2. PROCESSO PARA PREPARAÇÃO DE ANTIMONIATO DE MEGLUMINA UTILIZADO NO TRATAMENTO DE PROTOZOONOSES**, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de utilizar-se N-metil-glucamina como agente complexante do antimônio, reagindo em quantidades estequiométricas ou não estequiométricas, em meio aquoso em pH neutro controlado com KOH à
20 temperatura que compreende uma faixa de 40 a 90°C e precipitação do produto da reação em acetona para obter o antimoníato de meglumina.

3. PROCESSO PARA PREPARAÇÃO DE ANTIMONIATO GLUCONATO DE POTÁSSIO UTILIZADO NO TRATAMENTO DE PROTOZOONOSES, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato utilizar-se ácido glucônico como
25 agente complexante do antimônio, reagindo em quantidades estequiométricas ou não estequiométricas, em meio aquoso em pH neutro controlado com KOH à temperatura que compreende uma faixa de 40 a 90°C e precipitação do produto da reação em acetona para obter o antimoníato gluconato de potássio.

4. PROCESSO PARA PREPARAÇÃO DE ANTIMONIATO DE MEGLUMINA E DE ANTIMONIATO GLUCONATO UTILIZADOS NO TRATAMENTO DE PROTOZOONoses, de acordo com as reivindicações 1 a 3, caracterizada pelo fato de usar-se qualquer tipo de hidróxidos alcalinos, alcalinos terrosos ou soluções tampões no lugar de hidróxido de potássio (KOH).

5. PROCESSO PARA PREPARAÇÃO DE ANTIMONIATO DE MEGLUMINA E DE ANTIMONIATO GLUCONATO UTILIZADOS NO TRATAMENTO DE PROTOZOONoses, de acordo com as reivindicações 1 a 4, caracterizada pelo fato de recuperar-se o produto usando outro tipo de solvente orgânico miscível em água como por exemplo: metanol, etanol, acetonitrila ou através de liofilização.

6. PROCESSO PARA PREPARAÇÃO DE ANTIMONIATO DE MEGLUMINA E DE ANTIMONIATO GLUCONATO DE POTÁSSIO UTILIZADOS NO TRATAMENTO DE PROTOZOONoses, de acordo com as reivindicações 1 a 5, caracterizado por ocorrer preferencialmente em uma faixa de temperatura de 50 a 60°C.

7. PROCESSO PARA PREPARAÇÃO DE ANTIMONIATO DE MEGLUMINA E DE ANTIMONIATO GLUCONATO DE POTÁSSIO UTILIZADOS NO TRATAMENTO DE PROTOZOONoses, de acordo com as reivindicações 1 a 6, caracterizado pelo fato de utilizar-se estes compostos para o preparo de formas farmacêuticas sejam elas soluções, suspensões, dispersões coloidais como lipossomas ou sistemas poliméricos e formas farmacêuticas de uso tópico (pomadas, emulsões do tipo O/A ou A/O ou A/O/A).

8. PROCESSO PARA PREPARAÇÃO DE ANTIMONIATO DE MEGLUMINA E DE ANTIMONIATO GLUCONATO DE POTÁSSIO UTILIZADOS NO TRATAMENTO DE PROTOZOONoses, de acordo com as reivindicações 1 a 7, caracterizado pelo fato de utilizar-se estes compostos contra infecções por *Leishmania* que provocam doenças viscerais ou cutâneas em cães.

9. PROCESSO PARA PREPARAÇÃO DE ANTIMONIATO DE MEGLUMINA E DE ANTIMONIATO GLUCONATO DE POTÁSSIO UTILIZADOS NO

TRATAMENTO DE PROTOZOONOSES, de acordo com as reivindicações 1 a 7, caracterizado pelo fato de utilizar-se estes compostos contra infecções por *Leishmania* que provocam doenças viscerais ou cutâneas ou mucocutâneas em humanos.

- 5 **9. PROCESSO PARA PREPARAÇÃO DE ANTIMONIATO DE MEGLUMINA E DE ANTIMONIATO GLUCONATO DE POTÁSSIO UTILIZADOS NO TRATAMENTO DE PROTOZOONOSES**, de acordo com as reivindicações 1 a 7, caracterizado pelo fato de utilizar-se estes compostos no tratamento de zoonoses.

FIGURA

FLUXOGRAMA

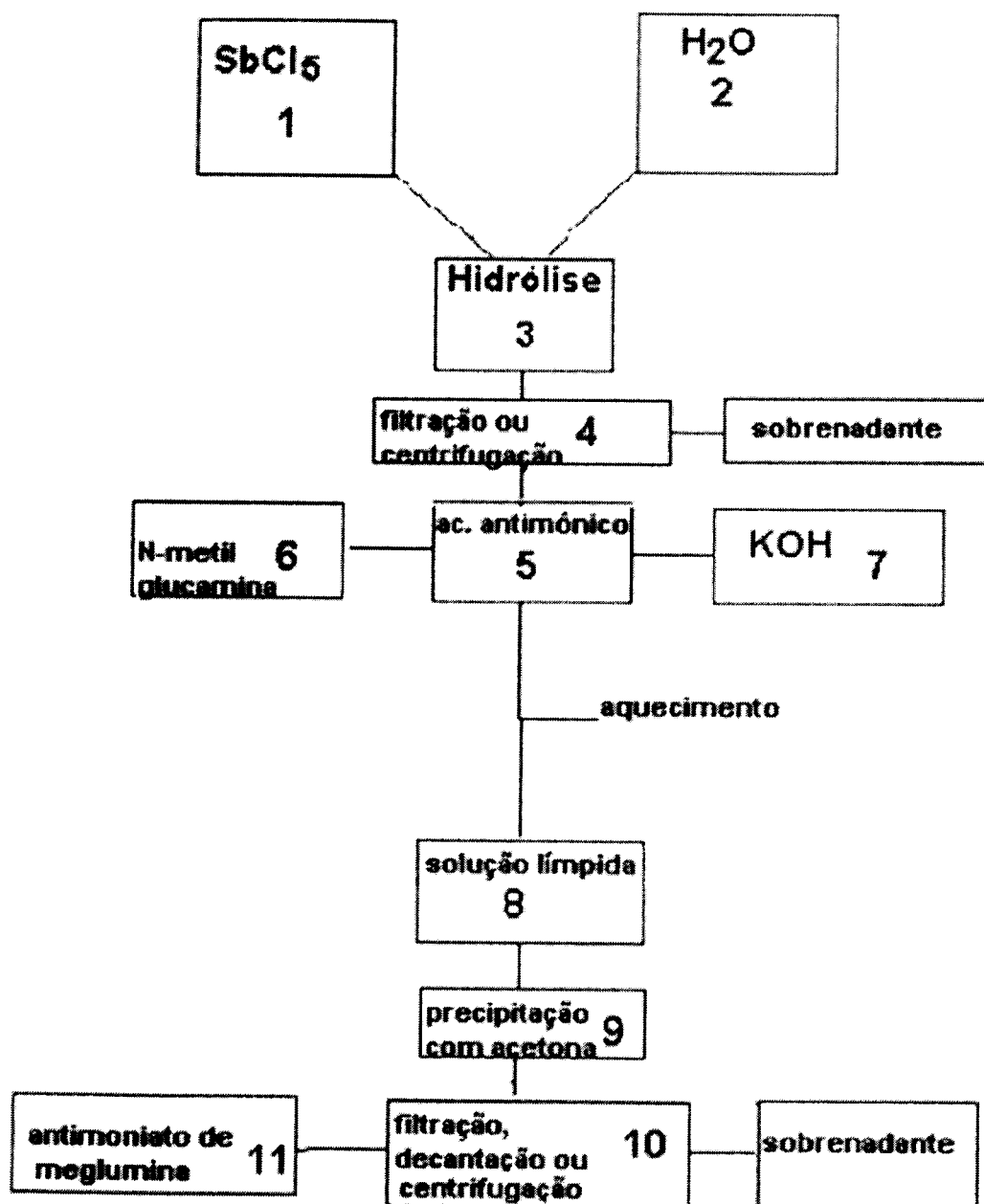


FIGURA 1

RESUMO**“PROCESSO PARA PREPARAÇÃO DE ANTIMONIATO DE MEGLUMINA E DE ANTIMONIATO GLUCONATO DE POTÁSSIO UTILIZADOS NO TRATAMENTO DE PROTOZOONOSES”**

5 A presente invenção se refere a um procedimento novo e simples para síntese de antimoniato de meglumina e do antimoniato gluconato de potássio para serem utilizados no tratamento da leishmaniose canina e humana e aplicados a outras enfermidades em que os fármacos em questão apresentem atividade. Nesta invenção apresenta-se uma nova rota de preparação do antimoniato de
10 meglumina e outros derivados do ácido antimônico.

O novo procedimento para síntese dos compostos segue a rota:

- a) Hidrólise do pentacloreto de antimônio SbCl_5 com água para obter o ácido antimônico que é separado por centrifugação.
- b) Reação do ácido antimônico assim obtido com N-metil-glucamina em
15 quantidades estequiométricas em meio aquoso e hidróxido de potássio em uma temperatura compreendida entre 40 a 90°C. O produto obtido é precipitado em acetona e separado por decantação. Obtém-se assim o antimoniato de meglumina de fórmula molecular: $\text{C}_7\text{H}_{18}\text{O}_8\text{Sb} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$.
- c) Reação do ácido antimônico obtido na etapa “a” com ácido glucônico em
20 quantidades estequiométricas em meio aquoso e hidróxido de potássio em uma temperatura compreendida entre 40 a 90°C. O produto obtido é precipitado em acetona e separado por decantação. Obtém-se assim o antimoniato gluconato de potássio de fórmula molecular: $\text{K}_3\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{O}_{17}\text{Sb}_2$.