

179386

MEMORIA DESCRIPTIVA

MEMORIA DESCRIPTIVA

SHARP & DOHME , Incorporated.- PHILADELPHIA (Pennsylvania, Estados Unidos de América del Norte).

179386



PATENTE DE INVENCION

por 20 años

por "Un procedimiento para la preparación de composicio-  
nes bacteriostáticas"-----

a favor de: SHARP & DOHME, Incorporated, de nacionalidad  
norteamericana, domiciliada en: PHILADELPHIA (Pennsylva-  
nia, Estados Unidos de América del Norte), North Broad  
Street, 640.

-----

MEMORIA DESCRIPTIVA

Esta invención se refiere a preparaciones bacterios-  
táticas que contienen en una solución clara, esencialmente  
acuosa, un agente antibiótico y bacteriostático, insoluble  
en agua, y particularmente un agente bacteriostático anti-  
biótico, polipéptido, insoluble en agua, y especialmente  
5 el agente antibiótico tirotricina y un agente humectante,  
no-iónico, el cual es por sí, soluble en agua o en un me-  
dio esencialmente acuoso, para producir en uno u otro ca-  
so, una solución clara.

10

El grado de utilización terapéutica de los antibió-  
ticos, tales como la tirotricina, particularmente, ha sido

excesivamente limitado y retardado, debido a la insolubilidad de un agente tal como la tirotricina en medios acuosos y debido a que no es muy efectiva y extensamente útil cuando se disuelve en aquellos medios en los cuales es soluble, tales como alcohol, acetona, dioxana, piridina, ácido acético glacial y otros, en vista a la toxicidad marcadamente indeseable de tales vehículos. Los intentos de emplear tales agentes antibióticos como la tirotricina, disueltos en los medios indicados últimamente, diluidos en agua, han sido de resultados limitados debido a la inestabilidad de tales mezclas y sus efectos deletéreos sobre los diversos compuestos que contienen al antibiótico, y sobre la actividad antibacterica del agente. Tales intentos, también se han visto acompañados por otros resultados indeseables é infructuosos, lo que ha contribuido al uso aprovechable restringido de esos agentes antibactericos.

De acuerdo con la presente invención, he encontrado que los agentes antibióticos y bacterioestáticos, insolubles en agua, tales como los polopéptidos antibióticos, insolubles en agua y especialmente la tirotricina, pueden ser preparados en forma de soluciones puras, transparentes y estables, en un medio acuoso y que esa solución puede ser diluida hasta cualquier grado deseado sin ningún cambio que no sea el de disminución en la concentración, de manera que la utilización terapéutica de esos agentes antibactericos por lo tanto, se extiende grandemente a numerosas otras aplicaciones que hasta el presente no existían.

Así, la presente invención presenta preparaciones terapéuticas estables, antibacterialmente activas, que contie-

179386

- 3 -

nen un agente antibiótico y antibacterial, insoluble en agua como los polipéptidos antibióticos y antibactericos, insolubles en agua, especialmente la tirotricina, claramente disuelta en un medio acuoso que comprende un agente humectante no-iónico, es decir, un agente humectante no-iónico que por si mismo es soluble en agua o en un medio esencialmente acuoso, para producir en uno u otro caso, una solución clara.

Aún cuando particularmente se indica la tirotricina como ilustración ventajosamente eficaz del componente antibiótico y antibacterico adecuado, de las preparaciones que abarca la presente invención, también se pueden utilizar otros agentes antibióticos, antibactericos, insolubles en agua, junto con o en lugar de la tirotricina, así como también los que sean solubles en agua solamente en forma limitada, tales como la subtilina, fumigacina, conocida también como ácido helvólico o glitoxina y sus similares, tanto los tipos insolubles en agua como los solubles en forma limitada son aludidos genericamente en la presente y en las reivindicaciones anexas, bajo el término de insolubles en agua.

Los agentes humectantes que resultan útiles en los compuestos de la invención, son no-iónicos y son solubles en agua o en un medio esencialmente acuoso, por ejemplo, una solución acuosa que contiene una porción pequeña, por ejemplo, de alrededor de menos de 1% hasta alrededor de 25% de alcohol, para producir en otro caso una solución clara, es decir que no muestre opalescencia, turbieza o precipitación.

indeseables. Tanto los agentes humectantes no-iónicos, directamente solubles en agua y aquellos solubles en un medio esencialmente acuoso, del tipo que acabamos de señalar, para producir una solución clara, son genericamente incluidos en la  
5 presente y en las reivindicaciones anexas, cuando se hace referencia a los agentes humectantes no-iónicos, solubles en agua. Otras características mas detalladas de los agentes humectantes aprovechables, serán dadas en lo que sigue.

Los compuestos comprendidos en esta invención incluyen el  
10 agente humectante escogido no-iónico y soluble en agua y el antibiótico insoluble en agua solamente, como los únicos ingredientes esenciales llevados en el agua u otro medio esencialmente acuoso, como el que contiene una porción máxima de agua y una porción pequeña de alcohol, por ejemplo, desde una tan  
15 pequeña cantidad como 1% o aún menos hasta alrededor de un 25% de alcohol, o los compuestos pueden igualmente contener además de esos dos ingredientes esenciales, otros ingredientes que sirven por ejemplo, como agentes para mantener la concentración de ión del hidrógeno del compuesto, o como agentes aro-  
20 matizantes, o también pueden contener, con o sin ningún agente aromatizante y mantenedor de la concentración iónica del hidrógeno, otros componentes terapéuticamente eficaces, tales como algún otro agente antibacterico, como la sulfonamida o el fenol y sus similares, o un agente vasoconstrictor o compresor  
25 así como también un preservativo, si se desea y sus similares,

Con tales variaciones aprovechables en las composiciones posibles individuales que abarcan las invenciones, las preparaciones claras y estables correspondientes que contienen tiro-

tricina en un medio substancialmente acuoso pueden ser usados extensamente en medicación en muchas diversas aplicaciones, y especialmente para ser usados por administración oral, o tópica y particularmente sobre las membranas mucosas de las diversas cavidades del cuerpo, tales como el ojo, el oído, la nariz y la garganta y las vías digestivas y génito-urina-  
5 rias, y también intraperitonealmente, así como también en la cavidad de la pleura e igualmente sobre heridas abiertas.

Así, los compuestos de la invención son de aplicación en forma de un concentrado estable de tirotricina, disuelto  
10 claramente en un medio acuoso, con el agente humectante escogido, no-iónico y soluble en agua aplicable, o como una aplicación de tirotricina por gotas a la nariz o para el oído, o como colirio, o como un enjuagatorio, o como compresa húmeda, o en forma de pastillas, tabletas, candelillas, su-  
15 positorios o ungentos jaleas y sus similares, consistiendo primordialmente uno o cualquiera de ellos, esencialmente del agente activo antibacteriano, insoluble en agua, especialmente la tirotricina disuelta en el medio acuoso que  
20 contiene el agente humectante escogido no-iónico, soluble en agua, del tipo descrito en la presente como agente adecuado, con o sin la adición de algún agente compatible mantenedor de la concentración iónica del hidrógeno, que individualmente se desee, o mezcla de ellos, y de cualquier aceite aromatizante compatible o mezcla de ellos que se desee,  
25 así como cualquier preservativo adecuado.

Los compuestos de la invención pueden ser ilustrados por lo que sigue, pero no limitados en ninguna forma:

17938



- 6 -

Ejemplo 1 - Concentrado de Tirotricina

Tirotricina	2.5 Grms.
Etanol	25.0 c.c./100 c.c. de concentrado.
Agente humectante no-iónico, mono-oleato de derivado de polioxialkileno de sorbitán. ( 'Tween' 80 )	25.0 Grms./100 c.c. de concentrado.
Agua suficiente para hacer 100 c.c.	

Ejemplo 2 - Colirio de Tirotricina

Tirotricina	0.02%
Agente humectante no-iónico ( 'Tween' 80 )	0.1 %
Hidrocloruro de Hidrastina	0.02%
Sulfato ácido de berberina	0.02%
Alcanfor	0.02%
Borato sódico	2.2 %
Acido bórico	0.92%
Benzoato de sodio	0.05%
Agua suficiente hasta 100%.	

Ejemplo 3 - Solución de Tirotricina

Tirotricina	0.05%
Agente humectante no-iónico ( 'Tween' 80 )	0.50%
Etanol	1.00%
Gliscol propileno (para hacer isotónica la solución)	0.80%
Preservativo-benzoato de oxiquinolina	0.04%
Agua suficiente hasta 100%.	

Ejemplo 4 - Gotas de Tirotricina para la nariz

Tirotricina	0.02%
Hidrocloruro de beta-fenilpropanolamina	1.5 %
Sacarina soluble	0.02%
Bisulfito sódico	0.02%
Agente humectante no-iónico ( 'Tween' 80 )	0.20%
Etanol	0.38%
Acetato fenílico de mercurio (preservativo)	0.002%
Agua suficiente hasta 100%	

179386

- 7 -

Aún cuando los ejemplos precedentes de los compuestos de la invención que contienen tirotricina y el agente humectante no-iónico escogido, soluble en agua, del tipo descrito en la presente, revelan un concentrado, un colirio, una solución (de aplicación para irrigaciones, compresas húmedas y sus similares) y gotas para la nariz, las soluciones acuosas, estables y claras, de la invención, pueden ser también preparadas como una auristilla, niebla u otra forma de atomización para ser usada en la otorinolaringología, y las soluciones acuosas de los dos ingredientes esenciales pueden ser también incorporados en forma de jaleas, emulsiones y unguentos, en los cuales la tirotricina se encuentra disuelta en la fase acuosa.

Aún cuando cada uno de los ejemplos particulares precedentes de los compuestos claros, estables y acuosos que contienen tirotricina y un agente humectante no-iónico, soluble en agua, ha sido dado con los ingredientes individuales señalados y específicos, respectivamente, cualesquiera de los ingredientes individuales puede ser reemplazado, en todo o en parte por cualesquiera otros que presenten las características requeridas para el fin respectivo, debido al que fué incluido el ingrediente específico en el compuesto. Así, aún cuando la invención es esencialmente eficaz con tirotricina, ésta puede ser reemplazada por cualesquiera otro polipéptido antibacteriano y antibiótico, insoluble en agua.

El agente humectante no-iónico, soluble en agua no tiene necesariamente que estar restringido al 'Tween' 80, pero puede ser reemplazado por cualquier otro "Tween", soluble en

agua (que son una serie de derivados polioxialkileno de ésteres de ácidos grasos de cadena larga parcial de anhídridos interiores de hexitol, fabricados por la Atlas Powder Company, Wilmington, Delaware), como el de mono-laurato de derivado de polioxialkileno de sorbitan ('Tween'20), mono-palmitato de derivado de polioxialkileno de sorbitan ('Tween'40), mono-esterato de derivado de polioxialkileno de sorbitan ('Tween'60), y mono-palmitato de derivado polioxialkileno de mannitan (el isómero mannitol de 'Tween'40) o por un "Tritón" soluble en agua (un éter alquil-fenilo-polioxialkileno, fabricado por Rohm & Haas Company, Filadelfia, Pennsylvania), como el éter mono-isooctyl-fenilo de glicol polioxialkileno ('Triton'NE) y sus similares, todos los cuales ventajosamente contienen por lo menos cuatro grupos etoxi. Así, por ejemplo, en el ejemplo 4, el 'Tween'80 puede ser reemplazado con el mismo porcentaje por el 'Tween'40 o por el 'Tween'60 o por el isómero de mannitol del 'Tween'40, o por 0.5% del 'Tween'20, o del 'Triton'NE (100%).

De igual modo, en el ejemplo 4, el hidrocioruro de beta-fenil-propolanamina no tiene que estar necesariamente presente en su totalidad, ya que su hidrocioruro puede ser utilizado en forma de cualquier mezcla deseada del hidrocioruro, y cualesquiera otra sal adecuada del amina; y el amina libre o base, por ejemplo, en lugar del 1.5% del hidrocioruro solo, se puede usar 1.46% del hidrocioruro y 0.04% del amina libre o base, o el amina libre o cualquier otra sal adecuada del mismo puede ser usada por si sola. También se puede reemplazar el beta-fenilpropolanamina por cualquier otro agente fenalkila-

mina vaso-constrictor o compresor, como la efedrina, desoxie-  
fedrina anfetamina, para-hidroxi-alfa-metil-fenetilamina, beta-  
hidroxi-meta-hidroxifenetil-metilamina y sus similares.

Aún cuando cada uno de los compuestos particulares de los  
5 ejemplos completos, separados e individuales, pueden ser pre-  
parados directamente con los ingredientes indicados, por medio  
de las fases necesarias para incorporar el antibiótico insoluble  
en agua, cada uno de ellos y cualesquiera otra composición  
que abarca la invención, es preparado convenientemente (si la  
10 composición final ha de o puede contener cualquier etanol), co-  
menzando con un concentrado del tipo mostrado en el ejemplo 1  
y agregando los otros ingredientes requeridos y la cantidad re-  
querida de agua para terminar con la concentración específica  
de la tirotricina deseada, para la composición particular de  
15 que se trata. Si tal composición final no ha de contener eta-  
nol, es ventajoso comenzar con un concentrado que esté libre  
de alcohol.

El concentrado libre de etanol es un compuesto similar al  
del ejemplo 1, pero sin su contenido de etanol y se prepara  
20 disolviendo inicialmente el antibiótico deseado, como la ti-  
rotricina, en una cantidad suficiente del agente humectante  
escogido no-iónico, del tipo descrito en la presente, por ejem-  
una parte de tirotricina por alrededor de dos y media partes  
del agente humectante escogido no-iónico, soluble en agua, por  
ejemplo, el 'Tween'80. El agente humectante puede ser, bien  
25 agregado a la tirotricina, o más ventajosamente la tirotricina  
puede ser espolvoreada sobre la superficie del agente humec-  
tante, y se agita la mezcla durante un tiempo suficiente para

producir una dispersión cabal y uniforme del antibiótico en el agente humectante, cuyo periodo de tiempo en algunos casos puede ser de una hora o más y en otros casos, aún menos, y entonces se deja la dispersión en reposo, con o sin  
5 agitación, hasta que el antibiótico esté completamente en solución en el agente humectante. Se puede entonces agregar cualquier cantidad deseada de agua, con el fin de producir cualquier concentración final ó inicial que se desee de la tirotricina en el vehículo acuoso, agente humectante no-iónico.  
10 Si se desea, se puede incluir alguna agua, en una cantidad comparativamente pequeña, antes y durante la agitación al preparar la dispersión antibiótica en el agente humectante inicial.

El concentrado que puede contener etanol, por ejemplo,  
15 hasta alrededor de un 25% en su composición, se prepara bien humedeciendo o disolviendo la tirotricina en una cantidad de alcohol tomada, por ejemplo en cuanto al ejemplo 1, se disuelven  $\frac{1}{2}$  gramos de tirotricina en los 25 c.c. de etanol, bien vertiendo el etanol sobre la tirotricina y agitando,  
20 o bien espolvoreando la tirotricina sobre el alcohol y agitándolo, para mojar la tirotricina con alcohol. Cuando se emplea menor cantidad de etanol que la que es suficiente para disolver la cantidad de tirotricina, será necesario utilizar solamente el etanol suficiente para humedecer la tiro-  
25 tricina. Entonces se agita la cantidad requerida del agente humectante, no-iónico y soluble en agua, del tipo descrito de aplicación en este caso, bien en la solución o en la dispersión

179386



- 11 -

de la tirotricina en el etanol y se continua conveniente-  
mente la agitación durante tiempo suficiente para producir  
una solución clara.

Es usualmente deseable que la tirotricina sea pulveri-  
5 zada antes de usarla en la preparación del concentrado, y  
cuando se utiliza etanol para disolver la tirotricina mas  
bien que para meramente humedecerla, es conveniente utili-  
zar desde alrededor de 10 a alrededor de 20 partes de eta-  
nol ordinario al 95%, aún cuando una cantidad ligeramente  
10 mayor puede resultar apropiada, por ejemplo, en una porción  
suficiente para dar alrededor de, 25 c.c. de etanol por 100  
c.c. del concentrado final, por ejemplo, como en el ejemplo 1.

Como se ha descrito en lo que antecede, se proveen los  
dos tipos de concentrados, conteniendo el uno etanol y el  
15 otro libre de etanol. Uno u otro tipo puede contener cual-  
quier cantidad deseada de tirotricina como hasta alrededor  
de 2 1/2 % y aún hasta alrededor de 5%, siendo el máximo en  
cualquier caso el total que será disuelto en la cantidad to-  
mada del agente humectante particular utilizado. Uno u otro  
20 tipo puede ser diluido en agua hasta el grado necesario pa-  
ra dar cualquier concentración deseada del antibiótico, tal  
como la tirotricina, en el compuesto final deseado. Para la  
mayor parte de los usos, por ejemplo, para cura húmeda, el  
concentrado del ejemplo 1 puede ser diluido hasta 50 veces  
25 su volumen original. En tal dilución, el concentrado puede  
ser agregado a la cantidad de agua usada para la dilución o  
el agua puede ser agregada al concentrado, en uno u otro  
caso, con sola la agitación necesaria para producir una di-

lución homogénea pero en uno u otro sin opalescencia o turbieza resultante. El agua para la dilución no está restringida al agua destilada, ya que el agua corriente, esté o no esterelizada, puede también ser usada en una forma igualmente eficaz.

5 El concentrado, bien en la forma que contiene etanol o bien libre de etanol, ocasionalmente puede contener una concentración de la tirotricina y también a veces, del agente humectante escogido no-iónico, soluble en agua lo que puede  
10 ocasionar algún tipo de manifestación tóxica si tal concentrado fuera usado directamente en alguna forma particular de la terapia. Actualmente, sin embargo, el concentrado es por lo menos una preparación completa, farmacéuticamente útil, que no obstante es preparada y vendida como una preparación  
15 farmacéutica acabada y lista, disponible para ser comprada por los que la van a utilizar, como el médico y el clínico, que cuando utilizan agua destilada que corrientemente se vende junto con el concentrado u otra agua, diluyen el concentrado a la concentración baja deseada de la tirotricina  
20 para el uso particular que se desea hacer con ella en la ocasión. Tal concentración baja es usualmente del orden de alrededor de lo indicado en los ejemplos; 2, 3 y 4, y a tal dilución mayor, no se observan manifestaciones tóxicas perturbadoras. Así, aún cuando el compuesto de la invención en algunas  
25 de sus formas puede contener un agente humectante escogido, no iónico y soluble en agua, que en algún caso particular puede ocasionar alguna forma de manifestación tóxica cuando se emplea en la concentración elevada especial, por ejemplo, como en

el concentrado, la clase de los agentes humectantes no-iónicos y solubles en agua, entre los cuales se escoge el agente humectante individual para emplearlo en cualquier caso individual de los compuestos que abarca la invención, son  
5 agentes humectantes no-iónicos, solubles en agua o en un medio esencialmente acuoso, para producir en uno u otro caso, una solución clara y que no produce ninguna manifestación tóxica indeseables, como la irreversible, cuando se utiliza en las dosis requeridas por el tratamiento específico.

10 Si el compuesto final ha de contener otros ingredientes terapéuticos eficaces o agentes mantenedores de la concentración iónica del hidrógeno o aromatizantes, o un preservativo y sus similares, los otros pueden ser agregados en un orden adecuado, bien al concentrado antes de la dilución  
15 en agua o a la solución diluida del tipo anteriormente descrito. Así, las gotas de tirotricina para la nariz del ejemplo 4, se preparan comenzando con el concentrado o concentrado diluido y entonces agregando la cantidad requerida del agente vaso-constrictor, bien como el hidrocioruro o como  
20 la mezcla del hidrocioruro u otra sal adecuada y la base libre. Entonces se agregan los otros agentes, tales como la sacarina soluble, el bisulfito sódico y el acetato de mercurio fenílico,

En cualquier compuesto individual preparado con el con-  
25 centrado, la tirotricina en el compuesto final puede variar hasta alrededor de 0.05% o más, dependiendo de la naturaleza particular del compuesto y el fin a que se destina. La proporción entre la cantidad de tirotricina y el agente humec-

tante no iónico y soluble en agua particular que se ha empleado, puede variar algo de agente a agente, por ejemplo en el caso del mono-laurato de derivado polioxialkileno de sorbitán resulta ventajoso que la cantidad usada no sea menos de cinco veces la cantidad de tirotricina. Lo mismo se aplica al derivado de mono-palmitato y también al de mono-estereato correspondientes, mientras que en el caso del derivado mono-oleato correspondiente, así como en el del éter mono-isooctilfenil polioxialkileno ('Triton'NE), es ventajoso que la cantidad de tal agente no sea menor de alrededor de 10 veces la cantidad de tirotricina.

En los diversos compuestos que abarca la invención y que se preparan de acuerdo con ella, la tirotricina es retenida en la solución clara y la composición es estable aún con la adición de electrolitos. Así puede ser diluida infinitamente en una solución de sal fisiológica, glicerina, glicolpropileno u otros agentes sin amblarse o precipitarse la tirotricina.

Sin embargo, en cualquier caso, para obtener la solución clara y estable, es necesario disolver la tirotricina esté o no acompañada con etanol, bien directamente solo en el agente humectante no-iónico y soluble en agua escogido o junto con una porción pequeña del agua que ha de contener el compuesto final.

Aún cuando los ejemplos específicos completos anteriormente señalados incluyen un agente humectante de aplicación ventajosa, y en la descripción subsiguiente se expone que puede ser reemplazado en cualesquiera de los compuestos por cier-

tos otros agentes específicamente señalados, entre los agentes humectantes que presentan las características mencionadas en la presente como necesarias para la invención, resultan útiles los agentes humectantes no-iónicos, solubles en agua, y especialmente aquellos cuya estructura química incluye un grupo polioxiálkileno, tal como el así llamado radical "poliglicol", y especialmente aquellos que tienen por lo menos cuatro grupos etenoxi ( $-O-C_2H_4-$ ), por ejemplo el radical glicol tetra-etileno,  $-O-CH_2-CH_2-O-CH_2-CH_2-O-CH_2-CH_2-O-CH_2-CH_2-OH$ , tal como los derivados polioxiálkilenos de compuestos cíclicos substituidos, en forma de compuestos de arilo-substituido, como la bencina y la naftalina y los anhídridos (formados por la eliminación de agua de una molécula substituidos y dispuestos en forma de anillo), o éteres de igual formación, de alcoholes alifáticos polihídricos, de cadena recta los cuales derivados incluyen a los éteres solubles en agua resultante de la condensación de la agrupación de tal polioxiálkileno, con un compuesto cíclico que tenga en su estructura un agrupamiento alifático de cadena larga. Tales productos de la condensación generalmente son mencionados por brevedad en la presente, como grupo polioxiálkileno de alkilo superior, soluble en agua, que contiene éteres-radicales-cíclicos, en el que el grupo alkilo puede ser enlazado directamente al radical cíclico, tal como el radical fenílico, o puede ser el grupo terminal de una cadena hétero-secundaria, por ejemplo, el residuo alifático de un ácido graso esterificado con un radical hidroxilo de un sustituyente de carbinol, enlazado a uno de los átomos de carbono del compuesto

179386



- 16 -

cíclico, como ocurre en el anhídrido (formado por eliminación del agua de una molécula), y dispuesto en forma de anillo. Tales éteres polioxiálkilenos son escogidos entre e ilustra- dos por, pero no restringidos a los derivados polioxiálkile- nos solubles en agua, del éster de ácido graso, especialmen- 5 te mono-ésteres de los anhídridos (formado por la elimina- ción del agua de una molécula) o éteres de igual formación de los alcoholes polihídricos alifáticos de cadena rota, particularmente el carbono de seis átomos, alcoholes hexa- 10 hídricos, y más particularmente los derivados polioxiálkile- nos, solubles en agua, de los mono-ésteres de ácidos grasos de los éteres (formados por eliminación del agua de una mo- lécula), de tales alcoholes hexahídricos, tales como el sor- bitol, mannitol, dulcitol y sus similares, y los éteres al- 15 kil-fenilopolioxiálkileo, solubles en agua, y que preferen- temente contienen por lo menos cuatro grupos etoxi.

Los derivados polioxiálkilenos adecuados, solubles en agua, de los mono-ésteres de ácidos grasos de los anhídridos (formados por eliminación del agua de una molécula) o éteres 20 de igual formación, de tales alcoholes polihídricos o hexahí- dricos, según se ilustra en la presente por el 'Tween' solu- ble en agua antes mencionado.

Los éteres alkil-fenilopolioxiálkileo, solubles en agua, entre los cuales, aquellos en los que el sustituto del 25 alquilo es un alquilo superior, resultan ventajosamente efica- ces, y son ilustrados pero no restringidos a los agentes hu- mectantes no-iónicos y solubles en agua, 'Triton' fabrica- dos por Rohm & Haas Company de Filadelfia, Pennsylvania, ta-

les como el éter polioxialkileno glicol mono-isooctil-fenilo ('Triton'NE).

Esos derivados de polioxialkileno solubles en agua de los compuestos cíclicos-sustituídos, anteriormente descritos, se preparan introduciendo, de acuerdo con el método descrito  
5 en la patente de los Estados Unidos No. 1,970,578, un grupo polioxialkileno en dicho compuesto -cíclico-sustituído que contiene un grupo reactivo de hidroxilo enlazado a un anillo de átomo de carbono, bien directamente o formando con  
10 él un grupo carbinol. Así, los ésteres polioxialkilenos alquilo-fenilo, solubles en agua, ejemplificados por el éter polioxialkileno glicol mono-isooctil-fenilo ('Triton'NE) pueden ser preparados, condensando el mono-isooctil-fenol con la cantidad correspondiente de óxido de etileno, según  
15 se describe en dicha patente, o por el procedimiento alternativo correspondiente equivalente allí descrito, para introducir no menos de cuatro grupos de etenoxi, en forma por lo menos del radical glicol tetra-etileno. De igual modo, los derivados adecuados de polioxialkilenos solubles en agua de  
20 los mono-ésteres de los ácidos grasos de los éteres (formados por eliminación del agua de una molécula) de los alcoholes hexahídricos, se preparan tratando de acuerdo con la misma patente No. 1,970,578, el mono-éster necesitado de ácidos grasos del éter (formado por eliminación del agua  
25 de una molécula), del alcohol hexahídrico escogido, la preparación de cuyos mono-ésteres de ácidos grasos de dichos éteres (formado por la eliminación del agua de una molécula) se describe en la patente de los Estados Unidos No. 2,322,820.

Por tanto, se observa que los materiales iniciales para la preparación de los mono-ésteres de ácidos grasos de dichos éteres (formados por eliminación del agua de una molécula), son por ejemplo, ventajosamente los alcoholes hexahídricos, tales como el sorbitol, manitol dulcitol y sus similares, que son sometidos a una operación cíclica para la eliminación de una molécula de agua entre dos de los grupos hidroxilos de tal alcohol hexahídrico, con la formación resultante de un mono-éter de esa naturaleza, conocido como un hexitan. Así, por ejemplo, si tal eliminación de una molécula de agua ( que puede referirse a una "anhidrización") es entre los grupos hidroxilos enlazados a los átomos primero y quinto de carbono del alcohol hexahídrico, el éter (formado por eliminación del agua de una molécula) o producto de la condensación, sometido a la operación cíclica, se ilustra por el compuesto mostrado por la fórmula estructural de dicha patente No. 2,322,820, en la página 2 columna I líneas 18-23. Cuando la molécula de agua es eliminada de los grupos hidroxilos enlazados a los átomos de carbono, primero y cuarto, del alcohol hexahídrico el producto de la condensación que ha sido sometido a la operación cíclica, o el éter ( formado por tal eliminación) o hexitan, es ilustrado por el compuesto indicado en la fórmula estructural, en las líneas 1-5 de la misma página y columna de dicha patente. Puesto que los hexitanes aún contienen varios grupos oxihidrilos, se puede retirar una segunda molécula de agua de la misma manera, para formar un éter doble de igual naturaleza. Así, si la segunda molécula de agua es retirada entre los grupos oxihidrilos enlazados a los átomos, tercero y quinto, de carbono del segundo de los tales mono-éte-

res, o hexitanos que se acaban de describir, el producto cíclico de la condensación binuclear resultante, es ilustrado por el compuesto indicado por la fórmula estructural, en las líneas 33-37 de la misma página y columna de dicha patente, en la que se  
5 indica a dicho éter doble como un hexido.

Por brevedad los hexitanos se indican como hexitales monoanhídros y los hexidos como hexitales dianhídros. Un grupo oxihidrilo enlazado a un anillo de átomos de carbono, y que forma con él un grupo carbinol, como se indica en la página 15 líneas  
10 29 y 30, de la presente memoria, es ejemplificado por un grupo oxihidrilo tal como el enlazado al átomo de carbono en la segunda y tercera posición en los hexitanos anteriormente descritos o al átomo de carbono en la cuarta posición, en el primero de ellos.

Puesto que los hexitanos y los hexidos contienen aún por lo menos un grupo oxidrilo, ellos son esterificados con la cantidad requerida del ácido graso escogido, y especial y ventajosamente con un ácido graso alquilo-superior que contiene alrededor de 6 u  
15 8 o más átomos de carbono en la cadena alifática, de acuerdo con dicha patente y sus ejemplos correspondientes respectivos, para  
20 producir los mono-ésteres necesarios de ácido graso de los dichos éteres mencionados.

El grupo alquilo introducido por el ácido graso empleado en el procedimiento que se acaba de describir, dentro del agrupamiento resultante de carboxilato, ejemplifica al radical alquilo, que  
25 es el grupo terminal de una cadena hétero-secundaria a que se hace referencia en la página 14, líneas 17-26 de la presente.

Los diversos agentes humectantes no-iónicos y solubles en

agua, son usualmente líquidos oleaginosos o viscosos o sólidos aceitosos, no volátiles, y estables al calor, algunos de los cuales tienden a gelatinificarse cuando quedan en reposo. Los diversos hexitanos respectivos de los derivados polioxialkilenos de mono-ésteres de ácidos grasos, identifi-  
 5 cados más arriba, presentan las propiedades respectivas que siguen, en las que aquellos en la columna A, son del ejemplo de mono-laurato de sorbitán, en la columna B, del ejemplo de mono-palmitato de sorbitán, y en la columna C del  
 10 ejemplo de mono-estearato de sorbitán y en la columna D del ejemplo de mono-oleato de sorbitán:

Características físicas	A	B	C	D
Forma a 25° C	Líquido oleaginoso	Líquido oleaginoso (tiende a gelatinificarse en reposo)	Líquido oleaginoso	Líquido oleaginoso
Viscosidad Cp a 25° C.	250-400	400-600	400-600	600-800
Peso específico	1.08-1.13	1.05-1.10	1.05-1.10	1.05-1.10
Punto de inflamación °F	610			
Punto de ignición °F	655			
Tensión superficial en agua destilada. Dinás/cm a 25° C.				
a. solución 0.001 %	50	50	51	53
b. solución 0.01 %	39	43	46	45
c. solución 0.1 %	37	41	44	42

179386



- 21 -

d. solución 1.0 %	36	40	43	41
e. solución 5.0 %	35	39	42	40
f. solución 1.0 % agua cruda, 500pp	36.0	38.0	42.4	39.6
g. solución 1. % 5% H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	35.2	38.0	40.6	39.6

5 A 25° C. todos los cuatro agentes humectantes anteriores son total y fácilmente solubles en agua destilada, en agua cruda que contiene hasta 20,000 ppm. de crudeza, en soluciones al 5% de ácido sulfúrico, hidróxido de sodio, sulfato de sodio o cloruro de aluminio, y también en tolueno, 'Cellosolve', tetracloruro de carbono, metanol, etanol, etilacetato y anilina.

10 En cualesquiera de los compuestos que abarca la invención, no es necesario que se utilice un único agente humectante individual no-iónico y soluble en agua, ya que se puede emplear una mezcla de cualesquiera de los agentes apropiados indicados, y es así usado. Por lo tanto, la expresión "un agente humectante, no-iónico y soluble en agua" empleada en la presente y en las reivindicaciones anexas es usada 15 genéricamente para abarcar una mezcla de los agentes humectantes adecuados así como un agente individual.

20 En los diversos compuestos abarcados por la invención, es posible utilizar el agente aplicable, antibiótico y antibacteriano, en una cantidad suficiente para hacer la composición bacterioestática. Así, es posible usar una concentración del antibiótico y particularmente la tirotricina, en una cantidad tan pequeña como alrededor de 0.02%, en una solución diluida, para el colirio del ejemplo 2 o para las go-

tas nasales del ejemplo 4, hasta alrededor de un 5% y aún más, hasta el límite de la solubilidad del antibiótico en forma de tirotricina, en el compuesto particular que se prepare, por ejemplo en un concentrado.

5           En la página 4, línea 27 a página 5, línea 11, se señala que las composiciones de materia de la invención son de aplicación en diversas formas, incluyendo aquellas que no son soluciones per se, como pastillas, tabletas, candelillas, supositorios y sus similares. En algunos casos las solucio-  
10 nes son utilizadas en las fases de fabricación de esas formas y en otros casos, se puede evaporar el agua de la fase acuosa, como es corriente en la producción de tabletas, pastillas o candelillas y sus similares. Esta operación deja en el residuo seco, al agente humectante que está disponible, cuando  
15 esas formas de dosificación se disuelven en los fluidos, por ejemplo, en la vía gastro-intestinal u otra cavidad del cuerpo, o en la saliva, para estimular una segunda disolución de la tirotricina. También puede resultar posible utilizar en la preparación de tales formas de dosificación acabadas de  
20 mencionar, el concentrado libre de etanol, que consiste solamente de la tirotricina y del agente humectante no-iónico soluble en agua que se señala en la página 8, línea 26 a página 9, línea 10, de la presente memoria.

Aún cuando la invención ha sido ilustrada por varias in-  
25 corporaciones específicas individuales, deberá entenderse que se pueden hacer variaciones, sustituciones y modificaciones dentro del alcance de las reivindicaciones anexas.

N O T A

Por la patente de invención a que se refiere la presente memoria descriptiva se REIVINDICA la propiedad y la explotación exclusiva de:

5 1.- Un procedimiento para la preparación de composiciones bacteriostáticas caracterizado por el hecho de preparar una límpida, por lo menos solución esencialmente acuosa, con incorporación de un agente antibiótico y antibacterial, insoluble en el agua, con una concentración mayor que su solubilidad en el agua, y un agente humectante  
10 no iónico que sea soluble al menos en un medio esencialmente acuoso.

2.- Un procedimiento tal como el especificado en 1, caracterizado por el hecho de que el agente antibiótico insoluble en el agua es un polipéptido.

15 3.- Un procedimiento tal como el especificado en 1 y 2, caracterizado por el hecho de que el agente antibiótico insoluble en el agua es por lo menos uno de los escogidos de la tirotricina, la subtilina, la fumigación o ácido helvólico o la glitoxina.

20 4.- Un procedimiento tal como el especificado en 1 y 3, caracterizado por el hecho de que el agente antibiótico antibacterial, insoluble en el agua, es tirotricina.

5 5.- Un procedimiento tal como el especificado en 1 y 4, caracterizado por el hecho de que el agente humectante no iónico, soluble en el agua, empleado es un derivado polioxiálkilenos de un compuesto ciclicizado.

6.- Un procedimiento tal como el especificado en 1 a

5, caracterizado por el hecho de que el agente humectante no iónico soluble en el agua, es un grupo alquílico superior polioxialkileno que contiene un radical directamente enlazado al núcleo cíclico.

5           7.- Un procedimiento tal como el especificado en 1 a 6, caracterizado por el hecho de que como agente humectante se emplea un éter polioxialkileno soluble en el agua, de un radical cíclico de grupo alquílico superior.

10           8.- Un procedimiento tal como el especificado en 1 a 7, caracterizado por el hecho de que como agente humectante se emplea un derivado polioxialkileno soluble en el agua, de un éster parcial de un ácido graso de larga cadena de un anhídrido interno de hexitol.

15           9.- Un procedimiento tal como el especificado en 1 a 8, caracterizado por el hecho de emplear como agente humectante un derivado polioxialkileno soluble en el agua, de un éster parcial de un ácido graso de larga cadena de un anhídrido interno de hexitol que tenga por lo menos cuatro grupos etenoxi.

20           10.- Un procedimiento tal como el especificado en 1 a 9, caracterizado por el hecho de que el anhídrido interno de hexitol es un anhídrido interno de sorbitol, manitol o dulcitol.

25           11.- Un procedimiento tal como el especificado en 1 a 10, caracterizado por el hecho de que el agente humectante es un monoéster de un ácido graso superior de un derivado polioxialkileno de un anhídrido interno de hexitol, escogido de monooleato de sorbitán, monoestearato de

sorbitán, monopalmitato de sorbitán o monolaurato de sorbitán.

5 12.- Un procedimiento tal como el especificado en 1 a 11, caracterizado por el hecho de que el agente humectante es el monooleato de sorbitán.

13.- Un procedimiento tal como el especificado en 1 a 7, caracterizado por el hecho de que el agente humectante no iónico, soluble en el agua, es un éter polioxialkileno superior alquilfenilo.

10 14.- Un procedimiento tal como el especificado en 1-7 y 13, caracterizado por el hecho de que el agente humectante no iónico, soluble en el agua, es un éter polioxialkileno glicol monoisooctil fenil.

15 15.- Un procedimiento de acuerdo con lo especificado en 1-14, caracterizado por el hecho de que el agente antibiótico antibacterial insoluble en el agua es dispersado en la composición de una manera tal que el agente bacteriostático se disuelve limpidamente en un medio esencialmente acuoso.

20 16.- Un procedimiento tal como el especificado en 1-15, caracterizado por el hecho de que se prepara una solución esencialmente acuosa libre de opalescencia a la temperatura atmosférica, comprendiendo un agente antibiótico antibacterial, insoluble en el agua, a una concentración  
25 mayor que su solubilidad en el agua, uno o más constituyentes terapéuticos activos y un agente humectante no iónico, soluble en el agua.

17.- Un procedimiento tal como el especificado en 16,



caracterizado por el hecho de que los constituyentes activos se escogen de agentes vaso-constrictores o compresores, fenoles, o sulfonamidas.

5 18.- Un procedimiento tal como el especificado en 1-  
17, caracterizado por el hecho de que se prepara una solu-  
ción esencialmente acuosa que esté libre de opalescencia  
a la temperatura atmosférica y que comprenda un agente  
antibiótico antibacterial, insoluble en el agua, a una con-  
centración mayor que su solubilidad en el agua, un agente  
10 vasoconstrictor y un agente humectante no iónico, soluble  
en el agua.

15 19.- Un procedimiento tal como el especificado en 18,  
caracterizado por el hecho de que se prepara una solución  
esencialmente acuosa que esté libre de opalescencia a la  
temperatura atmosférica y que comprenda tirotricina a una  
concentración mayor que su solubilidad en el agua, un agen-  
te vasoconstrictor y un monoéster, soluble en el agua, de  
un ácido graso superior de un derivado polioxialkileno de un  
anhídrido interno de hexitol.

20 20.- Un procedimiento tal como el especificado en 1 a  
19, caracterizado por el hecho de que se prepara una solu-  
ción esencialmente acuosa sin opalescencia a la temperatura  
atmosférica y que comprenda un agente antibiótico antibacte-  
rial, insoluble en el agua, a una concentración mayor que su  
25 solubilidad en el agua, beta-fenilpropanol-amina y un agente  
humectante no iónico, soluble en el agua.

21.- Un procedimiento tal como el especificado en 20,  
caracterizado por el hecho de que se prepara una solución

esencialmente acuosa sin opalescencia a la temperatura atmosférica y que comprenda tirotricina a una concentración mayor que su solubilidad en el agua, beta-fenilpropanol-amina y un monoéster, soluble en el agua, de un ácido graso superior.

5  
22.- Un procedimiento tal como el especificado en la 21, caracterizado por el hecho de que se incorporan a la composición bacteriológica preparada uno o más constituyentes terapéuticos activos, un tope de control de la concentración iónica del hidrógeno y un preservativo.

10  
23.- Un procedimiento tal como el especificado en la 22, caracterizado por el hecho de que el agente antibiótico insoluble en el agua es incorporado al agente humectante no iónico a una cantidad mayor que la solubilidad del antibiótico en el agua.

15  
24.- Un procedimiento tal como el especificado en la 23, caracterizado por el hecho de que el agente antibiótico insoluble en el agua es incorporado en cantidad mayor que su solubilidad en el agua al agente humectante no iónico, siendo la solución resultante mezclada con agua.

20  
25.- Un procedimiento tal como el especificado en la 24, caracterizado por el hecho de que el agente antibiótico insoluble en el agua es incorporado al agente humectante no iónico con o sin la presencia de una pequeña proporción de agua, y la solución es después diluida con la cantidad de agua necesaria.

25  
26.- Un procedimiento tal como el especificado en la 25, caracterizado por el hecho de que el agente antibiótico

insoluble en el agua es uniformemente dispersado en el agente humectante no iónico con agitación, y se hace de modo que la dispersión se mantenga hasta que haya tenido lugar la solución del agente antibiótico en el agente humectante.

5 27.- Un procedimiento tal como el especificado en la 26, caracterizado por el hecho de que el agente antibiótico es disuelto primeramente en etanol.

10 28.- Un procedimiento tal como el especificado en la 27, caracterizado por el hecho de que la composición acuosa bacteriostática es subsiguientemente concentrada o desecada en forma de un concentrado o de un sólido solubles en el agua.

15 29.- Un procedimiento tal como el especificado en la 28, caracterizado por el hecho de que la sustancia antibiótica es introducida en el agente humectante en forma de polvo aplicado superficialmente y mezclado por agitación.

20 30.- Un procedimiento tal como el especificado en la 29, caracterizado por el hecho de que la composición bacteriostática contiene de un 0,02 por 100 a un 5 por 100 de sustancia antibiótica.

25 31.- Un procedimiento tal como el especificado en la 30, caracterizado por el hecho de que la sustancia antibiótica es disuelta en exceso de peso respecto al agente humectante no iónico soluble en el agua.

32.- Un procedimiento tal como el especificado en la 31, caracterizado por el hecho de que la proporción de

etanol en la composición bacteriostática es de más del 25 por 100 de peso.

5 33.- Un procedimiento tal como el especificado en la 32, caracterizado por el hecho de que la cantidad de agente humectante empleada no es menor de cinco a diez veces la cantidad de sustancia antibiótica.

10 34.- La propiedad y la explotación exclusiva del objeto de la patente, sean cuales fueren las circunstancias que concurren con su esencialidad definida en las anteriores reivindicaciones, cual objeto es:

"Un procedimiento para la preparación de composiciones bacteriostáticas".

Consta la presente memoria de veintinueve hojas foliadas, escritas por una sola cara.

Barcelona, 7 de Agosto de 1947.

P. p. de: SHARP & DOHME, Incorporated,

