

P. 8386.-

"N.Y.01.55926 - Case 12.382.

194375



194375

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar

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

en

E S P A Ñ A

por VEINTE años

a nombre de AMERICAN CYANAMID COMPANY, entidad norteamericana, establecida en 30, Rockefeller Plaza, New York, New York, Estados Unidos de América, por:

**"MEJORAS EN LA PRODUCCION DE UN PREPARADO
DE AUREMICINA".**

- 0 - 0 - 0 - 0 - 0 - 0 - 0 - 0 - 0 - 0 - 0 - 0 - 0 - 0 - 0 - 0 -

Este invento se refiere a la preparación de una nueva composición terapéutica, más particularmente a agentes terapéuticos que comprenden aureomicina como una sal ácida en asociación con un material que modifica el pH de sus soluciones acuosas a un campo más adecuado

5



194375

para el uso parentérico. La aureomicina es una nueva droga producida por la fermentación de un caldo nutritivo por el hongo Streptomyces aureofaciens, según se describe y expone más especialmente en la patente de los Estados Unidos N^o 2.482.055, fechada el 13 de Septiembre de 1944.

La aureomicina es un material anfotérico que puede existir como la llamada base libre o como la sal de un ácido y base. La aureomicina es más estable a un pH más bajo y se usa más comúnmente como una sal ácida, usualmente el hidrocloreto. En el pasado se había descubierto que la sal de hidrocloreto podía administrarse bucal o parentéricamente; pero para el uso parentérico no es usualmente deseable la alta acidez de la solución acuosa. Similarmente, la base libre y la sal metálica no son lo bastante solubles y estables en soluciones acuosas para ser satisfactorias en su administración.

Hemos descubierto que aunque la aureomicina es relativamente inestable a los campos de pH más deseados para la administración parentérica, como polvo seco, es lo bastante estable en presencia de una cantidad suficiente de un neutralizador de un aminoácido, o sea como un material seco, que se puede vender como tal. La mezcla de los polvos secos puede almacenarse sin refrigeración en condiciones normales durante un período prolongado. Cuando se le añade agua, el material se disuelve, y el neutralizador aminoácido sirve para ayudar a formar una solución de un pH satisfactorio para



1950

194375

5 el uso parentérico, que luego se puede inyectar a un paciente. Este material acuoso no es estable en períodos prolongados, y el mejor modo de usarlo es inmediatamente después de añadir el agua, siendo preferible inyectarlo en un período de menos de treinta minutos. En treinta minutos a temperaturas normales sobreviene un diez por ciento aproximadamente de inactivación.

10 La aureomicina como hidrocloreto de la misma, cuando se disuelve en agua, normalmente resulta tener un pH próximo a 2.5-3, a concentración de unos 10 mg por cm³. El pH de las soluciones preparadas de las mezclas secas de aureomicina como su cloruro y un sistema de neutralizador aminoácido que incluye glicinato sódico, está en la proximidad de 7 a 10, según la elección del aminoácido y otras
15 condiciones. Las sales de metales alcalinos de otros aminoácidos, tales como asparagina, alanina, hidroxiprolina, leucina, norleucina etc., puede también usarse como el neutralizador aminoácido. Es necesario que éste sea prudencialmente soluble y que su acción neutralizante esté próxima al campo deseado. Los aminoácidos que son solubles en
20 agua y cuyas sales de metales alcalinos tienen una acción neutralizadora de unos 8.5 a unos 10, son satisfactorias, porque forman soluciones con aureomicina en el campo de pH admisible para la inyección de unos 7 a 9.

25 Claro es que pueden usarse preparados en que haya ligeras variaciones de los valores preferidos, y obtenerse resultados satisfactorios. La aureomicina



26

194375

puede usarse como su hidrocloreto u otra sal hidrohalegena, u otra sal ácida cristalina. El aminoácido se usa con preferencia como su sal sódica, aunque también puede usarse como su sal potásica u otra sal, siempre que los cationes adicionales introducidos no sean deletéreos. La sal sódica es usualmente la más barata y la de más fácil obtención, y en ausencia de condiciones insólitas resultará la más satisfactoria. Los mismos aminoácidos son en general inócuos en inyección parentérica, de manera que pueden estar presentes aminoácidos libres y formar parte del sistema neutralizador dentro de los límites de solubilidad y pH.

Para los mejores resultados es necesario que los materiales permanezcan secos, porque en presencia de agua el pH está a un nivel indeseablemente alto para la mejor estabilidad. En ausencia de agua el material es estable en el almacenaje, y de hecho puede esterilizarse al calor. La cantidad del aminoácido a añadir puede variar en límites bastante amplios, pero se obtienen excelentes resultados cuando hay de 2 a 3 moles de la sal aminoácida por mol de hidrocloreto de aureomicina.

El hidrocloreto de aureomicina es más soluble en el sistema neutralizador de aminoácido que en agua. Esto permite administrar una dosis terapéutica de menor cantidad de fluido, lo cual es otra ventaja del invento.

Los ejemplos siguientes ilustran, pero no limitan, el campo en que puede obtenerse un producto tera-

2c



194375

péuticamente útil, sino que muestran ejemplos de productos terapéuticos altamente satisfactorios.

Ejemplo 1.

5 1 g de hidrocioruro de aureomicina recristalizado se trituroó finamente y tamizó, se mezcló con 2.5 equivalentes molares (454 mg) de glicinato sódico seco pulverizado, usándose el producto comercial. Los polvos se mezclaron y cargaron en frascos que se esterilizaron al calor y se taparon. Cuando los polvos estaban
10 constituidos en una concentración de 50 mg de hidrocioruro de aureomicina por ml. se obtuvo una solución diáfana satisfactoria con un pH de 8.3. La solución así obtenida es satisfactoria para su inyección en el cuerpo. Si se deja en reposo durante 30 minutos a la temperatura ambiente,
15 puede inactivarse tanto como 10% de la aureomicina.

Ejemplo 2.

20 1 g de hidrocioruro de aureomicina recristalizado se trituroó, tamizó y mezcló con dos equivalentes molares de glicinato sódico (364 mg). Al disolver en agua una concentración de 30 mg. de hidrocioruro de aureomicina por ml. se obtuvo una solución diáfana de pH entre 7.8 y 7.9. La solución puede precipitar de nuevo en el reposo.

25

Ejemplo 3.

1 g de hidrocioruro de aureomicina pulverizado seco se mezcló con 3 equivalentes molares (546 mg)



194375

de glicinate sódico. La mezcla se esterilizó al calor y luego se introdujo en frascos que se hermetizaron. Para el uso se disolvió añadiendo 20 ml de agua esterilizada, dando así una solución diáfana adecuada para el uso pa-
5 rentérico, con un pH de unos 8.8.

Ejemplo 4.

1 g de aureomicina seca como hidrocloreuro, se trituró finamente y mezcló con 1.2 g de la sal sódica de asparagina. Reconstituida con agua hasta una concen-
10 tración de 4% de aureomicina como su hidrocloreuro, se obtuvo una solución diáfana con pH de unos 7.8. Para el uso parentérico en el hombre es normalmente deseable diluir esta solución al doble para obtener 20 mg de hidrocloreuro de aureomicina por ml de solución. Claro es que la concen-
15 tración puede variar según los deseos del que la emplee en cada caso particular.

Ejemplo 5.

1 g de hidrocloreuro de aureomicina se trituró finamente y mezcló con 1.32 g de la sal sódica de
20 l (-) -leucina y la mezcla se esterilizó al calor y se introdujo en frascos que se cerraron. Para usarla se añadieron 50 ml de agua para dar una solución al 2% de aureomicina computada como hidrocloreuro, que era diáfana y estable durante breves periodos. El pH era aproximadamente
25 8, aunque al repetir se vió que variaba entre distintos lotes.

Esta solicitud, que corresponde a la pre-



1950.

194375

sentada en los Estados Unidos de América el 8 de Septiembre de 1949, bajo el número 114.695, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

5

- O - N O T A - O -

Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los siguientes:

10 1ª. - Mejoras en la producción de un preparado de aureomicina de características perfeccionadas, caracterizado por el hecho de que comprende como polvo una mezcla sin reaccionar de hidrocloreto de aureomicina y de unos 2.5 equivalentes molares de glicinato sódico.

15 2ª. - Mejoras en la producción de un preparado de aureomicina de características perfeccionadas, caracterizada por el hecho de que comprende como polvo una mezcla no reaccionada de una sal ácida de aureomicina y de 2 a 3 equivalentes molares de una sal de metal alcalino de un aminoácido soluble.

20 3ª. - Mejoras en la producción de un preparado de aureomicina de características perfeccionadas, caracterizado por el hecho de que comprende como polvo una mezcla sin reaccionar de una sal ácida de aureomicina y



20

194375

de 2 a 3 equivalentes molares de una sal de metal alcalino de un aminoácido soluble cuyo punto isoelectrico está comprendido aproximadamente entre 5.8 y 6.2.

5 4^a. - Mejoras en la producción de un preparado de aureomicina de características perfeccionadas, caracterizado por el hecho de que comprende como polvo una mezcla sin reaccionar de hidrocloreuro de aureomicina y de 2 a 3 equivalentes molares de glicinato sódico.

10 5^a. - Mejoras en la producción de un preparado de aureomicina de características perfeccionadas, caracterizado por el hecho de que comprende como polvo una mezcla no reaccionada de hidrocloreuro de aureomicina y de 2 a 3 equivalentes molares de la sal sódica de leucina.

15 6^a. - Mejoras en la producción de un preparado de aureomicina de características perfeccionadas, caracterizado por el hecho de que comprende como polvo una mezcla no reaccionada de hidrocloreuro de aureomicina y de 2 a 3 equivalentes molares de asparagina.

20 7^a. - Mejoras en la producción de un material parentérico inyectable que contiene aureomicina, caracterizado por el hecho de que comprende la adición, en condiciones de esterilidad, de agua a una mezcla que comprende una sal hidrocálgena y una sal de metal alcalino de un aminoácido.

25 8^a. - Mejoras en la producción de un preparado de aureomicina.

Tal y como se ha descrito en la Memoria



194375

que antecede y con los fines que se han especificado.

Esta Memoria consta de ocho hojas y la presente escritas por una sola cara.

Madrid, 26 AGO. 1950

P. A.
Alberto de Elizaburu
Por Poder

Evila