

AÑO 1958

Expediente núm. \_\_\_\_\_



244736

# REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL

244736

PATENTE DE INVENCIÓN

## MEMORIA DESCRIPTIVA

que se acompaña a la solicitud de

una PATENTE DE INVENCIÓN por VEINTE años, en España

a favor de

CHAS. PFIZER & CO. INC., de nacionalidad

norteamericana domiciliado en 11 Bartlett Street,

calles de Brooklyn, Nueva-York, E.U.A. ~~XXXXX~~

por:

UN PROCEDIMIENTO DE PREPARAR UNA COMPOSICION ANTIBIOTICA

LIQUIDA ESTABLE

Nº 10496

Agente Sr. ELZABURU

31 OCT. 1958

P - 17-472

A 35.541 Case P.C. 3555



958

244736

**MEMORIA DESCRIPTIVA**

para solicitar

**PATENTE DE INVENCION**

en

**ESPAÑA**

por **VEINTE años**

a nombre de CHAS. PFIZER & CO. INC., entidad norteamericana, establecida en 11 Bartlett Street, Brooklyn, Nueva York, Estados Unidos de America, por:

**"UN PROCEDIMIENTO DE PREPARAR UNA COMPOSICION ANTIBIOTICA LIQUIDA ESTABLE".**

Esta invención se refiere a nuevas composiciones antibióticas líquidas adaptadas para administración parenteral. Específicamente, la invención se refiere a soluciones de oxitetraciclina adaptadas para uso intra-muscular o intravenoso. Estas soluciones tienen una estabilidad notable a ciertas concentraciones de ión hidrógeno y están compuestas por el antibiótico y una sal metálica disuelta en una carboxamida alifática acuosa de bajo peso molecular. Estas preparaciones poseen ventajas particulares y representan un mejoramiento definido con relación a composiciones anteriores, tanto en lo que se refiere a la estabilidad al alma-

5

10



244736

cenaje como a la compatibilidad con los tejidos en la inyección intramuscular.

Aunque la exitetracielina puede inyectarse por vía intramuscular en forma de la base o como una sal de adición ácida logrando niveles en sangre de antibiótico en el sistema, se ha encontrado que frecuentemente acompaña una considerable irritación a dichas inyecciones, y sobre todo, si se aplican inyecciones repetidas en el mismo punto o en lugares próximos a la inyección original. Además, hay una tendencia por parte del material residual a permanecer en el músculo en el sitio de la inyección durante periodos considerables. Este es un efecto marcadamente indeseable, puesto que da como resultado la formación de tejidos fibrosos y necrosis. Estos inconvenientes se han superado en un grado sustancial mediante el uso de fórmulas sólidas secas para reconstitución que contienen el antibiótico con anestésicos locales y ciertas sales inorgánicas para mejorar el grado de absorción y reducir la irritación causada por el antibiótico. Sin embargo, tales fórmulas son estables solo durante breves periodos cuando se disuelven en agua y, por lo tanto, hay que preparar soluciones de las mismas por el médico inmediatamente antes del uso. Aunque este modo de administración es adecuado, es completamente inconveniente, y además el uso en circunstancias desfavorables de oportunidad para la contaminación por la suciedad o por los microorganismos, o bien por errores. Para superar estos inconvenientes, se han propuesto anteriormente soluciones de exitetracielina en varios vehículos, pero ninguna ha dado resultado satisfactorio desde el punto de vista de la irritación de los tejidos, la absorción por inyección intramuscular y la estabilidad al almacenamiento.

Por lo tanto, un objeto de la presente invención es preparar



244786

cionar soluciones estables de oxitetraclina que no son irritantes por inyección intramuscular y cuya actividad antibiótica se absorbe fácilmente en la corriente sanguínea del organismo animal. Otros objetos se deducirán de la explicación siguiente.

5 Se ha encontrado ahora que soluciones acuosas que contienen una proporción sustancial de una amida alifática de peso molecular bajo, acuosa soluble, fisiológicamente tolerable, proporcionan soluciones de oxitetraclina notablemente estables, que tienen concen-  
10 traciones relativamente elevadas de antibiótico, cuando se emplean proporciones exactas de una sal de metal bivalente y un pH de aproximadamente 8,5, por lo menos. Se cree que esta notable ventaja de la estabilidad con relación a otras soluciones que difieren poco relativamente en la composición y el pH, es debida a la formación de un complejo metálico oxitetraclina específico.  
15 Este complejo se supone que tiene la composición de tres moléculas de oxitetraclina para dos átomos de metal y dos moléculas de la base empleada para ajustar el pH. Entre los agentes de neutralización útiles están el amoníaco, y las aminas acuosa solubles alifáticas de peso molecular bajo, fisiológicamente tolerables,  
20 que tienen constantes de disociación mayores de  $10^{-6}$  aproximadamente, cuyas sales del complejo oxitetraclina formado son solubles en el vehículo empleado. Las bases más débiles no son satisfactorias porque no forman las sales complejas requeridas. Los hidróxidos metálicos y las sales básicas son menos convenientes  
25 puesto que frecuentemente dan sales complejas antibióticas que no son suficientemente solubles en el vehículo e implican también la inyección de iones metálicos adicionales. Por ejemplo, el hidróxido de sodio conduce a la formación de un precipitado, que se supone que es la sal disódica del complejo oxitetraclina, cuando se  
30 intenta preparar una solución que tenga una concentración de oxite-



244736

tetraciclina de 50 mg/kg. Sin embargo, pueden prepararse satisfactoriamente soluciones más diluidas. La proporción de metal bivalente, como sal fisiológicamente tolerable a emplear en la composición, se determina por una serie de experimentos sencillos para escoger la proporción que tiene solubilidad satisfactoria. El cloruro magnésico es la sal metálica preferida para uso en las composiciones presentes, puesto que no resultan efectos fisiológicos adversos de su inyección, y se obtiene una preparación estable farmacéuticamente elegante. Se necesitan  $2/3$  de un mol de ésta y de otras sales de magnesio, por cada mol de oxitetraciclina. Es posible alguna variación de esta relación exacta hasta aproximadamente una cantidad equimolecular. Así, pueden utilizarse de 0,67 a 1,0 equivalentes molares de sal magnésica por mol de oxitetraciclina.

Pueden emplearse otras aniones distintos del cloruro, es decir, otras sales que no sean el cloruro magnésico. Lo único que se necesita es que la sal proporcione una solución clara y que, naturalmente, el anión sea fisiológicamente tolerable, compatible en solución con la oxitetraciclina, y estable al pH de la composición. Se logran resultados satisfactorios sustituyendo el cloruro por el gluconato, acetato, sulfato, glucoheptanato, fosfato, etc. Mediante ajuste apropiado de la concentración de amida del vehículo, el pH y la relación sal metálica-antibiótica, puede sustituirse el cloruro magnésico por las correspondientes sales de calcio, cinc, aluminio y manganeso. El vehículo de las composiciones únicas de la presente invención es una solución acuosa de una carboxamida alifática de peso molecular bajo, fisiológicamente tolerable, y preferiblemente una amida de ácido láctico o acético. La carboxamida tiene una concentración entre los límites de 25 a 80% en peso del vehículo, siendo el valor preferido 50%



244736

en peso. A concentraciones menores, la solubilidad y la estabilidad del antibiótico se reducen. A concentraciones de amida mayores de 80 %, el disolvente se hace irritante y no se tolera bien por inyección. Para el valor preferido de 50 % en peso de carboxamida, el vehículo tiene excelentes características disolventes al pH deseado para el antibiótico y las sales que intervienen en la composición, y la composición se tolera también perfectamente por inyección intramuscular. Este vehículo puede emplearse también por vía intravenosa cuando se diluye la preparación concentrada con una cantidad conveniente de solución salina u otro diluyente utilizado en terapia intravenosa. Como amidas adecuadas para vehículos de las composiciones presentes figuran N,N-dietilacetamida, N,N-dimetilacetamida, acetamida, N(beta-hidroxi-etil) acetamida y N-(beta-hidroxi-etil) lactamida; En general, cualquiera de las carboxamidas alifáticas de peso molecular bajo puede emplearse a condición de que no sean tóxicas, ni tampoco irritantes, y que sean disolventes para la oxitetraciclina y las sales de la composición. En general, esta última no origina dificultades pero debe estudiarse detenidamente el problema de la compatibilidad fisiológica, considerando asimismo las restricciones oficiales que prevalecen sobre los contenidos de las drogas parenterales.

Una de las dificultades que se presentan con las composiciones líquidas acuosas de oxitetraciclina es el cambio de color y la pérdida de potencia que parece ser debida en parte a degradación oxidativa. Este problema se agrava particularmente con soluciones acuosas, pero se encuentra también a veces con suspensiones acuosas. Para evitar esta dificultad, hay que impedir las condiciones oxidantes durante el almacenaje del presente producto. Para esto, se excluye el oxígeno de la solución acabada y, a veces, se incluyen antioxidantes en la solución. Los antioxidantes no son necesarios si se ha eliminado rigurosamente el oxígeno, manteniendo el producto en una atmósfera inerte; por ejemplo, en una atmós-



GT. 19.

244736

fera de nitrógeno, helio u otro gas no-oxidante, no-reactivo. El dióxido de carbono es un gas no-oxidante útil en muchas de estas operaciones, pero, en el caso presente, no da resultado satisfactorio debido al pH alcalino de la solución. La formación de carbonatos de los agentes básicos que se emplean para ajustar el pH de la composición, puede producirse.

Desde el punto de vista práctico, es conveniente emplear antioxidantes, además de fabricar y conservar el producto en una atmósfera inerte. Son antioxidantes satisfactorios los fisiológicamente tolerables para uso en productos de drogas parenterales y, naturalmente, aquellos que sean compatibles con la exitetraciclina. Entre los ejemplos de antioxidantes adecuados figuran el bisulfito sódico, el beta-bisulfito sódico y el formaldehído sulfóxilato sódico. El ascorbato sódico, que es fisiológicamente aceptable como antioxidante, no posee suficiente estabilidad al pH empleado. En la presente formulación se emplean concentraciones de los antioxidantes arriba mencionados que son efectivas y siguen estando de acuerdo con las disposiciones gubernamentales para productos parenterales. Por ejemplo, se emplea bisulfito sódico en concentración aproximada de 0,1%. Generalmente, se emplean concentraciones de antioxidante comprendidas entre 0,05 y 0,2%.

Las nuevas composiciones de la presente invención se preparan mezclando la exitetraciclina, preferiblemente en forma anfotérica pero igualmente en forma de una sal de adición ácida, y el cloruro magnésico (conviene emplear el cloruro magnésico hexahidrato), en agua o en la mezcla de agua acuosa de aproximadamente una mitad del volumen final del vehículo que se haya de emplear. Cuando se utiliza agua, el componente ácido, se agrega luego a la solución acuosa en cantidad apropiada. El pH de la mezcla se ajusta luego a 8,5, aproximadamente, con amoníaco, o



244736

una amina alifática de peso molecular bajo, fisiológicamente aceptable, preferiblemente etanolamina. El pH de la composición final es fundamental lo mismo que la concentración de sal metálica. El pH tiene que ser por lo menos de 8,5 aproximadamente, para conseguir la solución de todos los componentes. En efecto, este es el pH preferido. Un pH más alto proporciona también soluciones estables, pero, a medida que se aumenta el pH, por ejemplo por encima de 9,5, aproximadamente, la compatibilidad fisiológica del producto con el tejido muscular disminuye. Puede emplearse un pH ligeramente menor o ligeramente mayor, pero los límites satisfactorios están comprendidos entre 8,5 y 9,5. Puede utilizarse para la neutralización una gran variedad de aminas alifáticas primarias, secundarias y terciarias, de bajo peso molecular, que tengan hasta unos 6 átomos de carbono por cada grupo unido al átomo de nitrógeno amínico. Entre ellos figuran la etanolamina, la dietilamina, la etilamina, la trietanolamina, la dietanolamina, la arginina, la glucosamina, etc. Como es natural, la composición acabada tiene que ser estéril. Así, pues, se emplean componentes y condiciones de fabricación estériles, o bien se esteriliza la solución misma, por ejemplo, por filtración, como operación final de la fabricación. Este último ofrece varias ventajas prácticas.

El uso de una sal de adición ácida del antibiótico, tal como el hidrocloreuro de oxitetraciclina, fosfato de oxitetraciclina, nitrato de oxitetraciclina, etc para preparar las composiciones presentadas, es satisfactorio. No obstante, exigen una mayor cantidad de agente de neutralización, con la consiguiente formación de una mayor cantidad del subproducto, sal de adición ácida, del agente de neutralización. Este material en exceso no realiza ninguna función fisiológica y, por tanto, se prefiere emplear un antibiótico anfótero y mantener la concentración total de la solu-



244736

ción en un mínimo.

La concentración preferida de oxitetraciclina es de 50 a 100 mg./ml., cuando la composición se destina a inyección intramuscular. Este es el uso principal al que se adapta. Sin embargo, son igualmente adecuadas para administración intravenosa cuando se diluyen con agua o diluyentes empleados en terapia intravenosa, tal como glucosa isotónica, líquido salino o solución de Ringer en cantidades apropiadas. Para este uso, las concentraciones iniciales rebajadas hasta aproximadamente 10 a 25 mg/ml del antibiótico, son satisfactorias. En la preparación de estas soluciones relativamente diluidas para terapia intravenosa, pueden utilizarse para la neutralización bases inorgánicas, tales como hidróxido sódico, carbonato sódico y fosfato sódico.

La dosificación de la composición presente se ajusta para que proporcione desde 100 mg a 500 mg., aproximadamente de actividad oxitetraciclina por día para el adulto promedio. Pueden emplearse dosis análogas o rebajadas en el tratamiento de niños o animales pequeños. Las inyecciones intra-musculares se limitan en volumen a 2-4 ml. Así, pues, la dosis diaria total puede administrarse en una o dos inyecciones.

Una vez descrita la manera de practicar la invención, se dará a continuación una serie de ejemplos específicos de la misma que se incluye para ilustrar con mayor detalle el funcionamiento de la presente invención; sin embargo no se consideran limitativos en modo alguno del alcance de la invención.

#### Ejemplo I

Se prepara una composición de la presente invención que contiene los siguientes ingredientes, de la forma que sigue:

Oxitetraciclina anfótera (ensayo 910 mg./mg.)	22 gr.
Cloruro magnésico hexahidrato	6 gr.
Etanolemina, 20% acuosa	29 ml. (suficiente pa-

244736



1958

ra ajustar el pH a 8,5)

Formaldehido sulfoxilato sódico	800 mg.
N,N-dimetilacetamida	aprox.180 gr.
Agua, exenta de pirógeno	aprox.180 ml.

5           La oxitetraciclina y el cloruro magnésico se mezclan con  
320 ml. de una solución 1:1 (peso/peso) de la dimetilacetamida  
en agua. El pH de esta solución se ajusta luego a 7,0 con la  
solución de etanolamina, y se añade luego el formaldehido sulfoxi-  
lato sódico. La suspensión se ajusta luego a pH 8,5 con el res-  
10 to de la solución de etanolamina, se mezcla a fondo hasta que  
tiene lugar la disolución, y se diluye hasta 400 ml. con el res-  
to de la solución acuosa de dimetilacetamida 1:1. La formulación  
acabada contiene 50 mg./ml. de actividad oxitetraciclina. Se es-  
teriliza el lote por filtración, se subdivide en porciones de  
15 2 ml. que se colocan en ampollas de vidrio estéril llenas de ni-  
trógeno, y se cierran en una atmósfera de nitrógeno. Para asegu-  
rar la potencia que figuran en el rótulo, después de almacenaje  
prolongado, se emplea a veces un exceso de 5%. Para uso en pacien-  
tes humanos, se inyecta por via intramuscular en dosis de 2 ml.

20           Se ensayó la absorción y la irritación tisular en conejos  
de esta preparación. Se utilizaron conejos albimos en esta experi-  
mento. Cada uno recibía una inyección de 1 ml. de la composición  
en el músculo máximo glúteo. Los animales se sacrificaban 24 ho-  
ras después de la inyección y se examinaba la irritación y el gra-  
25 do de absorción en el músculo. El examen aproximado del grado de  
absorción se realizaba anotando la cantidad de material inyectado  
que permanece en el área de inyección. Luego se fijaban los mús-  
culos en formol tamponado neutro al 10% y se examinaban las le-  
siones mediante cortes delgados de cada músculo. La formulación  
30 presente causó solo ligera irritación sin pruebas evidentes to-  
cas de ningún cambio tisular y solamente un incremento ligero en



244736

el color rojo de la zona inyectada; se absorbió 75 % o más de la preparación en 24 horas. Se obtuvo un grado incluso mayor de absorción utilizando un 10% adicional en peso de cloruro magnésico.

5 Se realizaron determinaciones de nivel sanguíneo en conejos para verificar las observaciones referentes a la absorción. A una dosis de 6,25 mg./kg., se observó un nivel de suero sanguíneo de 2,63 mcg/ml., después de una hora. Este nivel sanguíneo se mantuvo luego durante 5 horas, aproximadamente, en cuyo tiempo se observó una disminución gradual hasta 1,5 mcg/ml. después de 7 ho-  
10 ras de inyección, y 0,883 mg/ml. después de 18 horas. Al cabo de 24 horas, se observó un nivel sanguíneo de 0,183 mcg./ml. Los resultados del nivel sanguíneo son prácticamente equivalentes a los que se obtienen utilizando una preparación intramuscular de oxi-  
15 tetraciclina comercial que comprende una mezcla de hidrocioruro de oxitetraciclina y cloruro magnésico en estado seco, que se diluyó con agua antes de inyección.

Se aplicó a cada uno de un grupo de pacientes una inyección intra-muscular constituida por 2 ml. de la formulación anterior. Se tomaron luego muestras de sangre, a intervalos de 1, 2, 4,  
20 6 y 8 horas después de inyección y se determinaba la concentración de antibiótico en el suero. De 15 pacientes, se obtuvieron los siguientes valores promedios para los niveles sanguíneos: 1 hora, 0,917 mcg./ml.; 2 horas, 1,007 mcg/ml.; 4 horas, 1,078 mcg/ml.; 6 horas 1,020 mcg/ml y 8 horas, 1,166 mcg/ml. Se realizó un expe-  
25 rimento de control en el que se utilizaban 8 pacientes a los cuales se administraba una formulación comercial de oxitetraciclina. Esta formulación comercial estaba constituida por una mezcla de hidro-  
cloruro de oxitetraciclina y cloruro magnésico que se disolvía extemporáneamente en agua antes de inyección. Se observaron nive-  
30 les sanguíneos prácticamente equivalentes a los obtenidos con la

244736



formulación de la invención presente.

5 Se conservaron muestras duplicadas de esta preparación a varias temperaturas para determinar su estabilidad al almacenaje. Se almacenaron muestras a 50° C y 37° C y se determinó periódicamente su biopotencia. Los resultados obtenidos fueron los siguientes:

Resultados de estabilidad; bioensayo (mg./ml.)

Temperatura	Ensayo inicial	1 semana	3 semanas	6 semanas	12 sem.	6 meses
10 50° C.	50,3	59,2	50,0	49,8	44,2	37,8
	50,7	48,8	43,1	40,7	- -	
37° C.	50,3	--	--	51,0	47,9	48,8
	50,7	--	43,2	--	--	

15 En cada preparación, el análisis químico concordaba con el ensayo biológico indicado que no hubo tendencia a la epimerización de la oxitetraciclina. Las preparaciones que contienen un 10 % adicional en peso de cloruro magnésico tienen todavía mayor estabilidad.

20 El uso de una relación molar mayor de 1:1 de cloruro magnésico a oxitetraciclina y un pH menor de 8,5, se ha encontrado que ejerce un efecto notablemente perjudicial sobre la estabilidad de esta preparación, aunque tales formulaciones fueron satisfactorias desde el punto de vista de la absorción y la irritación por inyección intramuscular. Se consigue una estabilidad óptima empleando 25 aproximadamente 0,74 moles de cloruro magnésico por mol de antibiótico. La pérdida de estabilidad en una preparación análoga pero con diferente pH y contenido de MgCl<sub>2</sub>, se ilustra por los datos siguientes obtenidos para una composición análoga que contenía los 30 siguientes materiales:



244736

	Hidrocloreuro de oxitetraciclina	1,1 gr.
	Cloruro magnésico hexahidrato	1,0 gr.
	Hidroxietilamina, 10 % acuosa	Suficiente para ajustar el pH a 6,0
5	Bisulfito sódico 0,5 % acuoso	8 ml.
	N-(beta-hidroxietil) lactamida	9,5 gr.
	Agua, exenta de pirógeno	c.s. 21 ml.

Este material se introdujo en ampollas de 2 cc. que habían sido llenadas con gas nitrógeno seco. Se obtuvieron los siguientes datos de estabilidad:

10

Resultados de estabilidad; bioensayo (mog./ml.)

Temperatura	Inicial	1 semana	4 Semanas	6 Semanas	17 Semanas
50 <sup>o</sup> C.	37,0	30,9	33,3	29,4	14,0
37 <sup>o</sup> C.	--	35,4	--	34,8	27,0

15

Así, en el estudio a 50<sup>o</sup>, esta muestra perdió aproximadamente 60 % de su actividad biológica original en 17 semanas. Por otra parte, la potencia de la composición de la invención presente permanece dentro de 15 % del valor original que es el límite de precisión del ensayo.

20

Ejemplo II

25

Se preparó una composición idéntica a la del Ejemplo I, pero que contenía 6,6 gramos de cloruro magnésico hexahidrato en vez de 6,0 gr. La estabilidad excepcional de esta preparación se pone de manifiesto por los datos de la siguiente tabla obtenidos en pruebas de conservación a 75<sup>o</sup> C.



244736

Resultados de estabilidad 75° C.; ensayo (mg./ml.)

	<u>Inicial</u>	<u>1 Semana</u>	<u>2 Semanas</u>	<u>3 Semanas</u>
Bioensayo	50,5	43,8	39,5	36,3
5 Ensayo químico	50,2	45,8	46,0	41,5

Ejemplo III

10 Se preparó una formulación de la presente invención del modo siguiente: hidrocioruro de oxitetraciclina (ensayo 895 mcg./mg.), 11,2 gr., y cloruro magnésico hexahidrato, 3 gramos, se disolvieron en 80 ml. de agua, y se añadieron 80 gramos de N-(beta-hidroxi-  
15 lactamida. La solución se ajustó a pH 8,5 con etanolamina acuosa al 20 % y se diluyó a 200 ml. con N-(beta-hidroxi-  
lactamida acuosa al 50 % (peso/peso) a pH 7 aproximadamente, añadiendo 0,4 gr. de bisulfito sódico sólido. Esta solución se subdividió luego bajo gas nitrógeno, colocando 2 cc. en cada ampolla.

Ejemplo IV

20 Se prepara una composición como en el Ejemplo III utilizando N,N-dietilacetamida como diluyente. En este caso, se prepara una solución al 25 % de N,N-dietilacetamida en agua y la mezcla de hidrocioruro de oxitetraciclina y cloruro magnésico se disuelve en 150 ml. aproximadamente de este vehículo. Se añaden luego  
25 400 mg. de metabisulfito sódico sólido y se ajusta la solución a pH 8,5 con dietilamina acuosa al 20%. La mezcla se diluye a 200 ml. con N,N-dietilacetamida acuosa al 25 %.

Ejemplo V

30 Se prepara una composición que contiene los siguientes ma-

244736



5 teriales oxitetraciclina anfótera, 22 gr.; cloruro magnésico hexahidrato, 6 gr., y formaldehido sulfoxilato sódico 800 mg. Estos materiales se mezclan luego con 300 ml. de N-(beta-hidroxietyl) acetamida acuosa al 80% se ajusta el pH a 8,5 con dietanolamina acuosa y se diluye luego la mezcla a 400 ml. con solución acuosa al 80% de N-(beta-hidroxietyl) acetamida.

#### Ejemplo VI

10 Se prepara una composición como se ha descrito en el Ejemplo I, sustituyendo acetamida acuosa al 60% como vehículo y empleando trietanolamina acuosa al 20 %, como agente de neutralización.

#### Ejemplo VII

15 Se preparan composiciones como se describe en el Ejemplo I poniendo, en lugar de cloruro magnésico, una cantidad equivalente de acetato magnésico, sulfato magnésico, gluconato magnésico, fosfato magnésico y glucoheptanato magnésico.

#### Ejemplo VIII

20 Se repite la preparación del Ejemplo I empleando como agente de neutralización soluciones acuosas de amoniaco, etilamina, arginina y glucosamina que tengan concentraciones de 15 % en peso, aproximadamente o mayores.

25 Un método alternativo para la preparación de composiciones de la presente invención consiste en obtener y aislar bajo condiciones estériles el complejo (oxitetraciclina)<sub>3</sub> (metal)<sub>2</sub>B<sub>2</sub>, y disolverle luego en el vehículo de amida acuosa estéril junto con el antioxidante. La esterilización puede lograrse también convenientemente por filtración de la composición acabada. En la fór-

30

24 47 36 31 006



mula anterior, B es el catión de la base neutralizante, el ión amonio o un ión amonio sustituido. Así, el pH y la proporción de sal metálica son fundamentales para obtener el complejo estable en solución.

5 Un complejo del tipo anterior que tenga la fórmula (oxitetra-  
ciclina)<sub>3</sub>(metal)<sub>2</sub>B<sub>2</sub> puede prepararse tratando una solución  
acuosa de base oxitetraclina, que tenga una concentración de  
50 a 200 mg./ml. con 2/3 moles de cloruro magnésico o gluconato  
10 magnésico. Luego se ajusta el pH a 8,5-9,5, con una amina adecua-  
da, según se describe en la aplicación, y se aísla el complejo me-  
diante secado por congelación o precipitación con un no-disolven-  
te. Luego se usa para preparar una composición intramuscular di-  
solviendo sencillamente en dimetilacetamida acuosa al 25-80%, a  
una concentración de 10-100 mg/ml de actividad oxitetraclina,  
15 y añadiendo el antioxidante.

Un procedimiento alternativo se basa en precipitar el com-  
plejo (oxitetraclina)<sub>3</sub>(magnesio)<sub>2</sub>H<sub>2</sub> por ejemplo del modo siguien-  
te. Se disuelve oxitetraclina anfótera, dihidrato, 198,4 gr.  
(0,4 moles) en una solución de 54,1 gr. (0,2667 moles) de cloruro  
20 magnésico hexahidrato en 600 ml. de metanol. La oxitetraclina  
se disuelve lentamente dando una solución de color rojo intenso.  
Esta solución se agrega luego gota a gota sobre 2 litros y medio  
de agua, agitando al mismo tiempo con una solución preparada por  
separado, de 9,0 gramos de hidróxido sódico en 500 ml. de agua,  
25 de tal manera que se mantenga el pH entre 6,5 y 7,0. Cuando se  
ha terminado la adición, se mantiene el pH en 7,0 formándose un  
precipitado amarillo brillante. Se necesitan unos 30 minutos. La  
mezcla se agita luego durante una hora y media a la temperatura  
ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno. Se recoge el producto,  
30 se lava volviéndole a suspender en agua, se recoge de nuevo y  
se seca, obteniéndose 177 gr. de (oxitetraclina)<sub>3</sub>(magnesio)<sub>2</sub>H<sub>2</sub>



Este complejo se disolvería después en dimetilacetamida acuosa al 25-80% y el pH se ajustaría a 8,5-9,5 con la amina fisiológicamente tolerable y se añadiría el antioxidante. Este procedimiento tiene la ventaja de que se aísla más fácilmente el complejo (oxitetraciclina)<sub>3</sub>(magnesio)<sub>2</sub>H<sub>2</sub>.

La presente solicitud, que corresponde a la presentada en los Estados Unidos de America el día 29 de Octubre de 1957, bajo el número 692.998, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto-Ley sobre Propiedad Industrial.

#### N O T A

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

1ª. - Un procedimiento para preparar una composición anti-biótica líquida estable adaptada para administración parenteral, que comprende disolver en una solución acuosa que contiene de 25 a 80% en peso de una amida de ácido acético o una amida de ácido láctico, de 10 a 100 mg./ ml. de oxitetraciclina o una sal de adición ácida de la misma de 0,67 a 1,0 equivalentes molares de una sal magnésica soluble, fisiológicamente tolerable, por mol de oxitetraciclina, y suficiente amoníaco o una amina alifática de peso molecular bajo, acuosoluble, fisiológicamente tolerable, que tenga una constante de disociación mayor de 10<sup>-6</sup> para proporcionar la composición resultante con un pH de aproximadamente 8,5 a 9,5

2ª. - Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que se forma primero un complejo que tiene la fórmula (oxitetraciclina)<sub>3</sub>(magnesio)<sub>2</sub>B<sub>2</sub>, donde B es el catión de la base neutralizante, el ión amonio o un ión amonio sustituido, tratando una



1958

244736

solución acuosa del antibiótico con una sal magnésica, después de lo cual se ajusta el pH y se disuelve el complejo en la amida.

5 3ª. - Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 2, en el que se forma primero un complejo que tiene la fórmula (oxitetraciclina)<sub>3</sub>(magnesio)<sub>2</sub>H<sub>2</sub> y se convierte luego en el complejo que tiene la fórmula (oxitetraciclina)<sub>3</sub>(magnesio)<sub>2</sub>B<sub>2</sub>.

4ª. - Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores en el que la sal de magnesio es cloruro magnésico o gluconato magnésico.

10 5ª. - Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la amida es N,N-dimetilacetamida o N-(beta-hidroxietil) lactamida.

6ª. - Un procedimiento de preparar una composición anti-biótica líquida estable.

15 Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y para los fines que se han especificado.

Esta Memoria consta de diecisiete hojas escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid,

31 JUL 1958

P. A.