

284666 - 3 ABR. 1963

P - 24.051



Case A 217

284666

MEMORIA DESCRIPTIVA

que se presenta para unir a la solicitud

d e

PATENTE D E INVENCION

formulada el 30 de Enero de 1.963, con el Núm. 284,666

e n

E S P A Ñ A

por VEINTE años

a nombre de THE WELLCOME FOUNDATION LIMITED, entidad británica, establecida en 183-193, Euston Road, Londres, Inglaterra, por:  
"UN METODO PARA LA PREPARACION DE UNA SOLUCION ACUOSA QUE CONTIENE 1- DIETILCARBAMOIL-4-METILPIPERAZINA Y UN ANION TERAPEUTICAMENTE ACEPTABLE"

La 1-dietilcarbamoil-4-metilpiperazina, conocida también con el nombre de dietilcarbamazina en forma de su citrato ácido, es una droga establecida para el tratamiento de bronquitis parasitaria causada por infecciones de gusano pulmonar en ganado vacuno y lanar, por ejemplo, infecciones de Dictyocaulus viviparus en terneras. Para el tratamiento de bronquitis parasitaria, puede darse una dosis recomendada de citrato ácido de dietilcarbamazina de 20 mg (0,051 milimoles)/kg. de peso corporal, dada por vía intramuscular cada 3 días sucesivos; o pueden darse una dosis intramuscular simple de 40 mg./kg. El citrato ácido de dietil carbamazina se inyecta usual-

284666



5 mente en forma de una solución acuosa al 10%, p/v., (0,255 molar con respecto a dietilcarbamazina), y puede suceder que se necesiten volúmenes demasiado grandes; por ejemplo, una dosis de 6 gr. para una ternera de 300 kg. exigiría la inyección de 60 ml. Sin embargo, la inyección de una solución más concentrada y, por consiguiente, más hipertónica, podría esperarse que produjera una reacción local grave, a causa de su potencial osmótico no fisiológico.

10 Este invento proporciona una solución acuosa de dietilcarbamazina que contiene un anión terapéuticamente aceptable, tiene pH entre 6,0 y 7,5 y es entre 0,75 y 1,30 molar (preferiblemente entre 0,90 y 1,10 molar) con respecto a dietilcarbamazina. El anión tiene que ser terapéuticamente aceptable en la dosis en que probablemente se administrará con dietilcarbamazina para el tratamiento de bronquitis parasitaria y preferiblemente deriva de un ácido  
15 muy acuosoluble que tiene un valor de pK. suficientemente próximo al pH de la solución para que se produzca amortiguamiento. Es especialmente adecuado el ácido cítrico, pero pueden usarse otros ácidos entre los cuales figuran: acético, butírico, glucónico, glutámico, maleico, málico, fosfórico, propiónico, succínico y tartárico.  
20

Quando se prepara para inyección, la solución de dietilcarbamazina debe ser estéril. La solución debe contener un agente bacteriostático y preferiblemente también un antioxidante.

25 Contrariamente a lo que podía esperarse, la solución de dietilcarbamazina fuertemente hipertónica de este invento no produce reacciones locales nocivas, sino que puede inyectarse sin reacción inconveniente, y su eficacia terapéutica permanece inalterada. Su uso permite tratar al ganado vacuno y lanar contra la bronquitis parasitaria por inyección de volúmenes mucho menores de lo que has-  
30

284666



ta ahora se habian considerado posibles; también la dosificación oral es más sencilla con un volumen menor.

5 La solución de dietilcarbamazina del invento puede prepararse mezclando una solución acuosa concentrada de la base dietilcarbamazina con una solución acuosa concentrada de la cantidad equivalente del ácido deseado. Por ejemplo, se necesita un mol de ácido cítrico por 3 moles de dietil-carbamazina.

10 Así, pues, este invento proporciona un método para la preparación de una solución acuosa que contiene l-dietilcarbamoil-4-metilpiperazina y un anión terapéuticamente aceptable, y es entre 0,75 y 1,30 molar con respecto a la l-dietilcarbamoil-4-metilpiperazina, caracterizado porque se solubilizan en agua l-dietilcarbamoil-4-metilpiperazina y un ácido de un anión terapéuticamente aceptable, bien sea disolviendo la l-dietilcarbamoil-4-metilpiperazina y el ácido juntamente en agua, o bien  
15 disolviéndolos por separado y mezclando las soluciones, en proporciones tales que la solución acuosa resultante tenga pH entre 6,0 y 7,5.

20 El invento proporciona además un método para tratar ganado vacuno y lanar contra bronquitis parasitaria que comprende la inyección intramuscular de una cantidad comprendida entre 0,04 y 0,14 ml./kg de peso corporal de una solución acuosa estéril de dietilcarbamazina que contiene un anión terapéuticamente aceptable según se ha definido arriba, es de pH entre 8,0  
25 y 7,5 y es entre 0,75 y 1,30 molar con respecto a dietilcarbamazina.

El siguiente ejemplo ilustra el invento.

Solución inyectable de dietilcarbamazina 1,02 molar

284666



Esta solución estéril contiene el equivalente de 40% p/v, de citrato ácido de dietilcarbamazina. Es una solución casi neutra con un contenido mínimo de sólidos. Se prepara de la manera siguiente:

5	Base dietilcarbamazina	20,37 partes en peso
	Acido cítrico, monohidrato	7,16 partes en peso
	Metabisulfito sódico	0,2 partes en peso
	4-Cloro- <u>m</u> -cresol	0,1 partes en peso
10	Agua destilada estéril, exenta de pirogéno hasta	100 partes en volumen
	PH de la solución $6,5 \pm 0,5$	

15 El 4-cloro-m-cresol se disuelve en la mitad del agua por auxilio del calor; la solución se enfría y el ácido cítrico se disuelve en ella. La base dietilcarbamazina se disuelve en una 4ª parte del agua y la solución se filtra sobre la solución de ácido cítrico. Se lava el filtro con más agua y los líquidos de lavado se añaden a la mezcla. El metabisulfito sódico se disuelve en la mezcla y se ajusta el volumen. La solución se filtra -  
20 después y se introduce en frascos adecuados y se esteriliza por tratamiento en autoclave.

Para el tratamiento de bronquitis parasitaria en ganado vacuno y lanar, pueden darse 3 dosis de 0,05 ml./kg. de peso corporal, cada una, la primera por inyección intramuscular y las -  
25 otras del mismo modo o por vía oral. O bien, puede darse una única dosis intramuscular de 0,10 ml./kg.

La presente solicitud que corresponde a la presentada en Gran Bretaña, con fecha 1 de Febrero de 1.962, bajo el Número 3797/62, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente  
30 Estatuto sobre Propiedad Industrial.



284666

NOTA

5 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:

10 1º.- Un método para la preparación de una solución acuosa que contiene 1-dietilcarbamoil-4-metilpiperacina y un anión terapéuticamente aceptable en una proporción entre 0,75 y 1,30 molar con respecto a la 1-dietilcarbamoil-4-metilpiperacina, caracterizado porque se solubilizan en agua 1-dietilcarbamoil-4-metilpiperacina y un ácido de anión terapéuticamente aceptable, ya sea disolviendo la 1-dietilcarbamoil-4-metilpiperacina y el ácido conjuntamente en agua o disolviéndolos por separado y mezclando las soluciones, en proporciones tales que la solución acuosa resultante tenga un pH entre 6,0 y 7,5.

15 2º.- Un método según el punto 1, caracterizado porque la solución acuosa es de 0,90 a 1,10 molar con respecto a la 1-dietilcarbamoil-4-metilpiperacina.

20 3º.- Un método según el punto 1, caracterizado porque la solución acuosa es aproximadamente 1,02 molar con respecto a la 1-dietilcarbamoil-4-metilpiperacina.

4º.- Un método según cualquiera de los puntos anteriores caracterizado porque el anion terapéuticamente aceptable es el anión de un ácido orgánico.

25 5º.- Un método según el punto 4, caracterizado porque el anión de un ácido orgánico es citrato.

284666

- 8



6º.- Un método según cualquiera de los puntos anteriores, caracterizado porque la solución acuosa contiene también un agente bacterioestático.

5 7º.- Un método según cualquiera de los puntos anteriores caracterizado porque la solución acuosa contiene también un an tioxidante.

8º.- Un método según cualquiera de los puntos anteriores caracterizado porque la solución acuosa es estéril.

10 9º.- Un método para la preparación de una solución acuosa que contiene 1-dietilcarbamoil-4-metilpiperazina y un anión. terapéuticamente aceptable.

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

15 La presente Memoria consta de seis hojas, escritas a máquina por una sola de sus caras.

MADRID,

3 ABR 1963

P. A.

Alberto de Elizabeta  
Puzos

MCR/.