

27 JUN 1963

P.- 24.573

A. 70.124

BL. Case 19033/19648 MB (LJR)



287301

MEMORIA DESCRIPTIVA

que se presenta para unir a la solicitud

d e

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

formulada el 23 de Abril de 1963, con el nº 287.301

e n

E S P A Ñ A

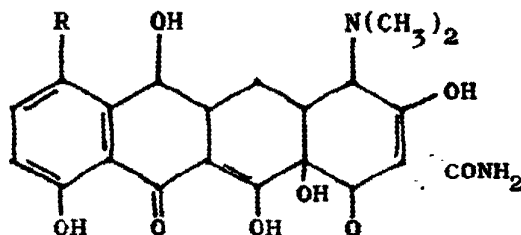
por VEINTE años

a nombre de AMERICAN CYANAMID COMPANY, entidad nortea  
mericana, establecida en Berdan Avenue, Township of  
Wayne, Nueva Jersey, Estados Unidos de América.  
por:

" UN PROCEDIMIENTO DE HACER UN PREPARADO

ANTIBIOTICO LIQUIDO ESTABLE "

Este invento se refiere a nuevas composi  
ciones antibióticas líquidas adaptadas para uso farma  
céutico. Más particularmente, se refiere a soluciones  
adaptadas para uso oral, parenteral y tópico de ciertos  
antibióticos de tetraciclina que pueden representarse  
5 por la fórmula general:



10



21

donde R es hidrógeno o cloro. Las soluciones son notablemente estables a ciertas concentraciones de ión hidrógeno y están formadas por el antibiótico y una sal magnésica disuelta en un vehículo de polialcohol que tiene un pH aparente de 1,5 a 5,0. La denominación de pH aparente, tal como se emplea en esta Memoria descriptiva, se refiere a la lectura de pH obtenida de soluciones sustancialmente no acuosas, tales como las del presente invento, empleando electrodos de vidrio y de calomelano.

Es bien sabido que las soluciones acuosas de 6-desmetiltetraciclina y 7-cloro-6-desmetiltetraciclina son inestables. En el lado alcalino, se forma la correspondiente iso-tetraciclina, mientras que, en el lado ácido, se produce la anhidrotetraciclina. A un pH aproximadamente neutro tiene lugar una epimerización. Por tanto, las formulaciones acuosas de 6-desmetiltetraciclina y 7-cloro-6-desmetiltetraciclina son estables únicamente durante períodos breves y, por consiguiente, estos antibióticos se han vendido hasta ahora en forma de una suspensión o en forma sólida para reconstitución antes del uso. Aunque estos modos de administración son adecuados, tienen bastantes inconvenientes y, además, el uso en condiciones desfavorables crea una oportunidad de contaminación así como de error. Como las soluciones estables de 6-desmetiltetraciclina y 7-cloro-6-desmetiltetraciclina son muy convenientes para uso en medicina humana y veterinaria, se han propuesto soluciones de estos antibióticos en varios vehículos antes de ahora, pero ninguna ha dado resultado satisfactorio desde el punto de vista de la estabilidad en almacén en los límites



2

de pH ácido.

Hemos encontrado que las soluciones que contienen una proporción sustancial (desde aproximadamente 70% hasta aproximadamente 98% en peso) de un polialcohol fisiológicamente aceptable como vehículo proporcionan soluciones de 6-desmetiltetraciclina y 7-cloro-6-desmetiltetraciclina notablemente estables, que tienen concentraciones relativamente altas de antibiótico, cuando se emplean una cierta proporción de una sal magnésica y un pH aparente de 1,5 a 3,0. Se supone que esta ventaja de la notable estabilidad en comparación con otras soluciones es debida posiblemente a la formación de un complejo antibiótico-magnesio. Se supone que este complejo tiene una composición de 1-6 moles de sal magnésica por mol de 6-desmetiltetraciclina o 7-cloro-6-desmetiltetraciclina. Así, pues, la relación molar de sal magnésica a antibiótico puede ser 1:1, 2:1, 5:2, 3:1, 7:2, 4:1, 5:1, 6:1, etc., aunque se prefieren los límites de relaciones molares comprendidos entre 2:1, aproximadamente y 4:1, aproximadamente. Cuando se desea estabilidad para uso oral o tópico, se prefiere una relación molar de sal magnésica a antibiótico de 2:1, aproximadamente. Cuando se desean elevados niveles sanguíneos para uso parenteral, se prefiere una relación molar de sal magnésica a antibiótico de 4:1, aproximadamente.

Pueden emplearse aniones distintos del cloruro, es decir, por ejemplo, sales distintas del cloruro magnésico. Unicamente es necesario que la sal dé una solución clara y que, como es natural, el anión sea fisiológicamente aceptable, compatible en solución con la 6-des

287301

27



metiltetraciclina o la 7-cloro-6-desmetiltetraciclina,  
y estable al pH de la composición. Se consiguen resul-  
tados satisfactorios empleando el acetato, el lactato,  
etc. en lugar del cloruro. Ajustando convenientemente  
5 la concentración del vehículo, el pH aparente y la re-  
lación sal magnésica/antibiótico, pueden emplearse el  
correspondiente acetato, lactato, etc. en lugar de clo-  
ruro magnésico. Desde luego, es sorprendente que otros  
cationes, por ejemplo calcio y cinc, sean inoperantes  
10 en las nuevas composiciones del presente invento.

El pH de las soluciones del presente in-  
vento puede exigir el ajuste subsiguiente a la prepara-  
ción para alcanzar el pH deseado. En tales circunstan-  
cias, las bases orgánicas preferidas para ajustar el  
15 pH de las soluciones del presente invento son los beta-  
-aminoalcanoles, por ejemplo, monoetanolamina y dieta-  
nolamina. Sin embargo, pueden emplearse también con re-  
sultados satisfactorios otras bases orgánicas tales co-  
mo etilenodiamina, piperazina, morfolina, dietilamina,  
20 1-amino-propanol-2, 1-amino-propanol-3 y diisopropanola-  
mina. Igualmente, pueden emplearse satisfactoriamente tam-  
bién bases inorgánicas tales como hidróxido sódico, e hi-  
dróxido potásico. La cantidad de base empleada para  
ajustar el pH es una cantidad suficiente para ajustar el  
25 pH aparente de la solución a un valor comprendido entre  
1,5 y 5,0, y preferiblemente entre 3,0 y 5,0.

Se ha descubierto que los disolventes más  
útiles en la práctica del presente invento son los poli-  
alcoholes alifáticos y sus mezclas. Son especialmente  
30 satisfactorios la glicerina, el propilenoglicol, los po-

28730



lietilenoglicoles y sus mezclas. Los polietilenoglicoles que se incluyen en la práctica del presente invento están constituidos por una mezcla de polietilenoglicoles, normalmente líquidos, no volátiles, que son solubles en agua y en líquidos orgánicos, y que tienen pesos moleculares desde 200, aproximadamente, hasta 600, aproximadamente. Tales mezclas se suelen obtener condensando glicol con éxito de etileno. Aunque pueden emplearse varias mezclas de los polietilenoglicoles no volátiles arriba mencionados, es preferible emplear una mezcla de polietilenoglicoles no volátiles que tienen un peso molecular promedio comprendido entre 200, aproximadamente, y 400, aproximadamente.

Una de las dificultades que se presentan con composiciones líquidas de 6-desmetiltetraciclina o 7-cloro-6-desmetiltetraciclina es la alteración del color y la pérdida de potencia, que parece que es debida en parte a degradación oxidativa. Este problema se agrava particularmente con soluciones acuosas, pero se presenta también en ocasiones con soluciones no acuosas. Para evitar esta dificultad, hay que impedir las condiciones oxidantes durante el almacenaje de los productos presentes. Desde el punto de vista práctico, conviene emplear antioxidantes, además de guardar el producto en una atmósfera inerte. Son antioxidantes satisfactorios los que son fisiológicamente aceptables para uso en productos farmacéuticos parenterales y los que, como es natural, son compatibles con 6-desmetiltetraciclina o 7-cloro-6-desmetiltetraciclina. Entre los ejemplos de antioxidantes adecuados están: bisulfito sódico, metabi

287301





La concentración preferida de 6-desmetil tetraciclina o 7-cloro-6-desmetiltetraciclina es de 10 a 125 mg./ml. de las composiciones acabadas cuando las composiciones han de ser empleadas por inyección intramuscular. Sin embargo, sirven también para administración intravenosa cuando se diluyen con agua o diluyentes empleados en terapia intravenosa en cantidades adecuadas. Para este uso, dan resultado satisfactorio con concentraciones iniciales del antibiótico que bajan hasta unos 10-50 mg./ml. Tales composiciones son también útiles para preparaciones orales y tópicas generales.

En las nuevas composiciones antibióticas líquidas del presente invento pueden incorporarse también otros ingredientes comúnmente empleados en formulaciones farmacéuticas. Ejemplos de estos son la urea; las hormonas esteroideas, tal como prednisolona y triamcinolona; anestésicos locales, tal como procaína y xilocaina; niacinamida, ácido ascórbico y hasta 20% en peso de agua.

Las nuevas soluciones de sal magnésica-antibiótico del presente invento son particularmente ventajosas por su notable estabilidad durante períodos prolongados de tiempo. Su utilidad se extiende no sólo a las personas sino que también sirven para el tratamiento de ganado vacuno, lanar, cabrio, porcino, caballar, aves de corral, animales caseros y otros. Su estabilidad y su vida en almacén son notables en comparación con las soluciones antibióticas hasta ahora disponibles. No están expuestas a alteración y, por tanto, su potencia permanece prácticamente constante. La dosificación de las pre-

28730



sentes composiciones se ajusta de manera que proporcione entre 2 mg., aproximadamente, y 10 mg. aproximadamente, de actividad antibiótica, por día, por kilogramo de peso corporal. Pueden emplearse dosis análogas o reducidas en el tratamiento de animales pequeños. Las inyecciones intramusculares se administran generalmente en un volúmen de 1 a 4 ml. Por tanto, la dosis diaria total puede administrarse en una o dos inyecciones.

Los ejemplos siguientes se dan a título ilustrativo y pueden incluir aspectos particulares del invento. Sin embargo, estos ejemplos no deben considerarse como limitativos, pudiendo introducirse muchas variaciones sin apartarse del espíritu ni del alcance de dicho invento.

#### EJEMPLO I

Se disolvieron 2,22 gr. de cloruro magnésico en 40 ml. de propilenoglicol caliente (60°C-70°C.). Después de enfriar la solución resultante a 50°C., aproximadamente, se añadieron 60 mg. de bisulfito sódico, agitando, hasta disolución. Después de enfriar la solución resultante hasta unos 35°C., se disolvieron en la misma, mezclando, 2,95 gr. de 6-desmetiltetraciclina. Se ajustó el volúmen a 55 ml., aproximadamente, con propilenoglicol y el pH aparente de la solución se ajustó a 3,9 mediante adición de 0,3 ml., aproximadamente, de monoetanolamina. La solución resultante se diluyó hasta 60 ml. con propilenoglicol y suficiente monoetanolamina para llevar el pH final hasta un valor aparente de 4,0. La determinación inicial de este preparado acusó 52,7 mg./ml.



de antibiótico. Con este preparado se realizó un estudio de estabilidad. Los resultados se dan a continuación en la Tabla I.

T A B L A I

5

<u>Tiempo transcurrido</u>	<u>Tiempo</u>	<u>Análisis mg./ml.</u>	<u>% del análisis inicial</u>
8 semanas	25°C.	52.2	99
6 meses	25°C.	50.6	96
4 semanas	42°C.	48.0	91
8 semanas	42°C.	44.4	84

10

EJEMPLO 2

Se repitió el procedimiento del Ejemplo 1, pero empleando solamente monoetanolamina suficiente para llevar el pH final hasta un valor aparente de 3,5. La determinación inicial de este preparado acusó 56,6 mg/ml. de antibiótico. Con este preparado se realizó un estudio de estabilidad. Los resultados se dan a continuación en la Tabla II.

15

20

T A B L A II

<u>Tiempo transcurrido</u>	<u>Tiempo</u>	<u>Análisis mg./ml.</u>	<u>% del análisis inicial</u>
8 semanas	25°C.	54.2	96
6 meses	25°C.	56.2	99
4 semanas	42°C.	47,9	85
8 semanas	42°C.	43.4	77

25

30



EJEMPLO 3

Se repitió el procedimiento del Ejemplo 1, pero empleando suficiente monoetanolamina para llevar el pH final hasta un valor aparente de 5,0. La de-  
terminación inicial de este preparado acusó 53,0 mg./ml. de antibiótico. Con este preparado se realizó un estudio de estabilidad. Los resultados se dan a continuación en la Tabla III.

T A B L A III

Tiempo transcurrido	Tiempo	Análisis mg./ml.	% del análisis inicial
8 semanas	25°C.	49.4	93
6 meses	25°C	52.4	99
4 semanas	42°C	39.7	75
8 semanas	42°C	35.2	67

EJEMPLO 4

Se disolvieron 7,53 gr. de cloruro magnésico en 60 ml. de propilenglicol caliente (60°C-70°C.). Después de enfriar la solución resultante a 50°C., aproximadamente, se añadieron 0,1 gr. de formaldehído-sulfóxilato sódico y 2,0 gr. de hidrocóloruro de Versacaína, agitando, hasta disolución. Después de enfriar la solución resultante a 35°C., aproximadamente, se disolvieron en ella, mezclando 5,0 gr. de 6-desmetiltetraciclina. Se ajustó el volúmen a unos 90 ml. con propilenglicol, y se ajustó el pH aparente de la solución a un valor de 3,9 mediante adición de 1,0 ml., aproximadamente, de monoetanolamina. La solución resultante se diluyó hasta

287301



27

100 ml., con propilenoglicol y suficiente monoetanoami-  
na para llevar el pH final hasta un valor aparente de  
4,0. La determinación inicial de este preparado acusó  
52,8 mg./ml. de antibiótico. Con este preparado se rea-  
lizó un estudio de estabilidad. Los resultados se dan  
a continuación en la Tabla IV.

T A B L A IV

	<u>Tiempo transcurrido</u>	<u>Tiempo</u>	<u>Análisis mg./ml.</u>	<u>% del análisis inicial</u>
10	4 semanas	25°C.	52.1	99
	8 semanas	25°C.	53.0	100
	4 semanas	42°C.	47.5	90
	8 semanas	42°C.	43.1	82

EJEMPLO 5

Se repitió el procedimiento del Ejemplo  
4, pero empleando una solución de hidróxido potásico al  
2% en propilenoglicol en lugar de la monoetanolamina.  
La determinación inicial de este preparado acusó 53,2  
mg./ml. de antibiótico. Con este preparado se realizó  
un estudio de estabilidad. Los resultados se dan a con-  
tinuación en la Tabla V.

T A B L A V

	<u>Tiempo transcurrido</u>	<u>Tiempo</u>	<u>Análisis mg./ml.</u>	<u>% del análisis inicial</u>
25	8 semanas	25°C.	53.4	100
	4 semanas	42°C.	46.4	87
30	8 semanas	42°C.	44.5	82

287301



EJEMPLO 6

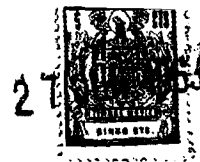
Se disolvieron 30 mg. de formaldehido-  
 sulfoxilato sódico y 650 mg. de cloruro magnésico en 3,9  
 ml. de agua. La solución resultante se añadió sobre 33,1  
 5 gr. de polietilenoglicol 400, y se disolvieron en ella,  
 mezclando, 0,85 gr. de 6-desmetiltetraciclina. Se ajustó  
 el pH aparente a un valor de 4,0 con monoetanolamina,  
 y se añadió la solución sobre una mezcla de 66 gr. de po-  
 lietileno-glicol 1.540 y 94, gr. de polietilenoglicol  
 10 6.000, que se había fundido previamente y mantenido a 65°C.  
 Se prepararon supositorios vertiendo la mezcla fundida en  
 un molde. El peso promedio fué 3,38 gr. por supositorio  
 y la determinación inicial acusó 7,52 mg./gr. de antibió-  
 tico. Con estos supositorios se realizó un estudio de  
 15 estabilidad. Los resultados se dan a continuación en la  
 Tabla VI.

T A B L A VI

	Tiempo transcurrido	Tiempo	Análisis mg./gr.	% del análisis inicial
20	6 semanas	25°C.	7.78	103
	8 semanas	25°C.	7,62	101
	16 semanas	25°C.	7.54	100

EJEMPLO 7

Se repitió el procedimiento del ejemplo  
 1, pero empleando 3,50 gr. de lactato magnésico en lu-  
 gar del cloruro magnésico de dicho ejemplo. Igualmente,  
 se empleó dietanolamina en lugar de la monoetanol-amina  
 30 de dicho ejemplo para llevar el pH aparente de la solu-



ción a un valor de 3,75. La determinación inicial de este preparado acusó 52,7 mg./ml. de antibiótico. Con este preparado se realizó un estudio de estabilidad. Los resultados se dan a continuación en la Tabla VII.

5

T A B L A VII

10

<u>Tiempo transcurrido</u>	<u>Tiempo</u>	<u>Análisis mg./ml.</u>	<u>% del análisis inicial</u>
8 semanas	25°C.	54.0	102
6 meses	25°C	55.2	105
4 semanas	42°C	46.4	86
8 semanas	42°C	45.8	85

EJEMPLO 8

15

Se calentó a 80°C. una suspensión de 1.067 mg. de  $MgCl_2 \cdot 4H_2O$  en 40 ml. de propilenoglicol. La solución clara resultante se enfrió a 25°C. y se añadieron 1,25 gr. de 7-cloro-6-desmetiltetraciclina, agitando. Después de filtrar a través de un embudo de vidrio sinterizado, se obtuvo una solución de color ámbar clara con un pH aparente de 3,6. La determinación inicial de este preparado acusó 29.0 mg./ml. de antibiótico. Después de 4 semanas a 56°C., acusaba 24,5 mg./ml., lo que representa una pérdida de potencia de solamente 12,5% con respecto al valor inicial. Al cabo de 2 años a temperatura ambiente, la determinación acusó 24,8 mg./ml., lo que representa una pérdida de potencia de solamente 11%.

20

25

EJEMPLO 9

30

Se repitió el procedimiento del Ejemplo

2873



1963

8, pero empleando polietilenoglicol 400 en lugar del propilenoglicol de dicho ejemplo. Se obtuvo una solución ámbar clara, que tenía un pH aparente de 4,1. La determinación inicial de este preparado acusó 29.0 mg./ml. de antibiótico. Después de 18 meses a temperatura ambiente, la determinación acusó 25,5 mg/ml., lo que representa una pérdida de potencia de solamente 12% con respecto al ensayo inicial.

EJEMPLO 10

Se repitió el procedimiento del Ejemplo 8, pero empleando 1,62 gr. de  $MgCl_2 \cdot 4H_2O$ . Se obtuvo una solución ámbar clara que tenía un pH aparente de 2,2. La determinación inicial de este preparado acusó 27,0 mg./ml. de antibiótico. Después de 4 semanas a 56°C., la determinación acusó 24,8 mg./ml., lo que representa una pérdida de potencia de solamente 8% con respecto al valor inicial.

EJEMPLO 11

Se disolvieron 2,134 gr. de  $MgCl_2 \cdot 4H_2O$  y 2,5 gr. de 7-cloro-6-desmetiltetraciclina en 80 ml. de glicerina. Se obtuvo una solución ámbar clara que tenía un pH aparente de 3,9. La determinación inicial de este preparado acusó 28,3 mg./ml. de antibiótico. Después de 4 semanas a 56°C., la determinación acusó 24,0 mg./ml., lo que representa una pérdida de potencia solamente 15% con respecto al valor inicial. Después de un año a temperatura ambiente, la determinación acusó 26,5 mg./ml., lo que representa una pérdida de potencia de .

23730



sólamente 6%.

EJEMPLO 12

5 En una cantidad suficiente de propileno glicol para hacer 20 ml. de solución, se disolvieron 1,0 gr. de 6-desmetiltetraciclina, 0,76 gr. de cloruro magnésico, 400 mg. de hidrocloreuro de procaína, 20 mg. de bisulfito sódico y suficiente monoetanolamina para ajustar el pH aparente de la solución a un valor de 4,0.

10 Un grupo de 4 conejos (Grupo I) se inyectó intramuscularmente con este preparado a un nivel antibiótico de 5 mg./kg. de peso corporal y se hicieron sangrías cardíacas a 1,4 y 7 horas después de inyección. Se ensayó microbiológicamente el suero sanguíneo de cada conejo después de retirada empleando el método de almohadilla-placa con Bacillus cereus. Los resultados se expresan en equivalentes de hidrocloreuro de tetraciclina en la Tabla I que se da a continuación en mcg./ml. de suero sanguíneo.

20 En una cantidad suficiente de propileno glicol para hacer 20 ml. de solución, se disolvió 1,0 gr. de 6-desmetiltetraciclina, 1,52 gr. de cloruro magnésico, 400 mg./l. de hidrocloreuro de procaína, 20 mg. de bisulfito sódico y suficiente monoetanolamina para

25 ajustar el pH aparente de la solución a un valor de 4,0. Un grupo de 4 conejos (Grupo II) se inyectó intramuscularmente con este preparado a un nivel antibiótico de 5 mg./kg. del peso corporal y se hicieron sangrías cardíacas a 1,4 y 7 horas después de inyección. Se ensayó microbiológicamente el suero sanguíneo de cada conejo

30

437301

27



después de retirada empleando el método de almohadilla-placa con Bacillus cereus. Los resultados se expresan en equivalentes de hidrocioruro de tetraciclina en la Tabla I que se da a continuación en mcg./ml. de suero sanguíneo.

5

Un grupo de 4 conejos, de control (Grupo III) se inyectó intramuscularmente con una formulación patrón de hidrocioruro de tetraciclina a un nivel anti biótico de 5 mg./kg. de peso corporal, y se hicieron san grías cardíacas a 1,4 y 7 horas después de inyección. Se ensayó microbiológicamente el suero sanguíneo de cada co nejo después de retirada empleando el método de almoha dilla-placa con Bacillus cereus. Los resultados se expre san en la Tabla I a continuación en mcg. de hidrocioru ro de tetraciclina ml. de suero sanguíneo.

10

15

T A B L A I

Grupo de conejos	Horas después de inyección		
	I	4	7
I	1.00	0.95	0.81
	0.96	0.87	0.75
	1.16	1.12	0.72
	1.10	0.96	0.81
II	1.22	1.17	0.96
	1.32	1.17	0.90
	1.40	1.15	0.84
	1.40	0.99	0.78
III	1.36	0.75	0.39
	1.26	0.71	0.34
	1.44	0.71	0.33
	1.72	0.93	0.59

20

25

30

Los datos anteriores muestran que una re lación molar 4:1 de magnesio a antibiótico da niveles sanguíneos superiores en comparación con una relación



5 molar 2:1 de magnesio a antibiótico. Los datos anteriores muestran también que las nuevas composiciones del presente invento dan niveles sanguíneos superiores durante un período de tiempo prolongado en comparación con la formulación patrón de hidrocloreuro de tetraciclina.

EJEMPLO 13

10 Este Ejemplo demuestra que la tetraciclina y la oxitetraciclina son inestables en lo que se refiere a la potencia en condiciones ácidas, y que la desmetiltetraciclina y la 7-cloro-6-desmetiltetraciclina son estables en lo que se refiere a potencia en condiciones ácidas.

15 Se prepararon composiciones que contenían los ingredientes siguientes:

Formulación A

	Tetraciclina	500 mg.
	Cloruro magnésico 4H <sub>2</sub> O	360 mg.
	Formaldehido-sulfoxilato sódico	10 mg.
20	Agua destilada	1 ml.
	Etanolamina a pH aprox. 4	
	Propilenoglicol c.s. hasta	10 ml.

Formulación B

25	Desmetiltetraciclina	500 mg.
	Cloruro magnésico. 4H <sub>2</sub> O	360 mg.
	Formaldehido-sulfoxilato sódico	10 mg.
	Agua destilada	1 ml.
	Etanolamina a pH aprox. 4	
30	Propilenoglicol c.s. hasta	10 ml.

287301



Se guardaron muestras de cada una de las fórmulas anteriores a temperatura ambiente y a 42°C. y se hicieron determinaciones de potencia antibiótica por ensayo microbiológico a diversos tiempos durante el almacenaje. Los resultados se dan en la Tabla siguiente:

DATOS DE ESTABILIDAD

	Temp. ambiente				42° C.			
	% de potencia				% de potencia			
	<u>Antibiótica inicial</u>				<u>Antibiótica inicial</u>			
	2	4	8	26	2	4	8	26
	<u>sema-</u>	<u>sema-</u>	<u>sema-</u>	<u>sema-</u>	<u>sema-</u>	<u>sema-</u>	<u>sema-</u>	<u>sema-</u>
	<u>nas</u>	<u>nas</u>	<u>nas</u>	<u>nas</u>	<u>nas</u>	<u>nas</u>	<u>nas</u>	<u>nas</u>
Tetraci- clina	88	79	79	53	39	<15	<15	<15
Desmetil tetraci- clina	101	100	100	89	96	87	70	58

Se repitió de nuevo el procedimiento antes mencionado empleando las mismas formulaciones pero empleando oxitetraciclina en lugar de tetraciclina; y 7-cloro-6-desmetiltetraciclina en lugar de desmetiltetraciclina. Se sometieron a estudios acelerados de estabilidad muestras de cada una de las formulaciones.

Las muestras se mantuvieron a 56°C. durante 4 semanas, determinándose la potencia antibiótica por ensayo microbiológico. Los ensayos demostraron que la formulación que contenía la oxitetraciclina retenía 41% de su potencia inicial, mientras que la formulación que contenía 7-cloro-6-desmetiltetraciclina retenía 83,5% de su potencia inicial.

Esta solicitud, que corresponde a la presentada en E.U.A. el 4 de Mayo de 1962, bajo el número

287301

27



192.351 y el 23 de Enero de 1963, nº 253.284, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

5

- N O T A -

10

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

15

1.- Un procedimiento de hacer un preparado antibiótico líquido estable, caracterizado por las etapas de mezclar un vehículo consistente en un alcohol polivalente fisiológicamente aceptable con una proporción comprendida entre 10 y 125 mg/ml de una sustancia elegida de entre el grupo que consta de 6-desmetiltetraciclina, 7-cloro-6-desmetiltetraciclina y las sales atóxicas de adición de ácido de las mismas, y de uno a seis equivalentes molares de una sal magnésica soluble en agua, y fisiológicamente aceptable, por mol de antibiótico; teniendo el preparado un pH aparente de 1,5 a 5,0.

20

25

2.- El procedimiento del punto 1, caracterizado por el hecho de que el alcohol polivalente es el propilenoglicol.

30

3.- El procedimiento del punto 1, carac

28730



terizado por el hecho de que el alcohol polivalente es el polietilenoglicol.

5 4.- El procedimiento del punto 1, caracterizado por el hecho de que el alcohol polivalente es la glicerina.

5.- El procedimiento del punto 1, caracterizado por el hecho de que la sal es el lactato de magnesio.

10 6.- El procedimiento del punto 1, caracterizado por el hecho de que la sal es el cloruro magnésico.

15 7.- El procedimiento de cualquiera de los puntos precedentes, caracterizado por el hecho de que el preparado contiene además una base fisiológicamente aceptable.

8.- El procedimiento del punto 7, caracterizado por el hecho de que la base es un beta-aminoalcohol.

20 9.- El procedimiento del punto 7, caracterizado por el hecho de que la base es monoetanolamina.

10.- El procedimiento del punto 7, caracterizado por el hecho de que la base es hidróxido sódico o hidróxido potásico.

25 11.- El procedimiento de cualquiera de los puntos precedentes, caracterizado por el hecho de que el preparado contiene también un antioxidante.

30 12.- El procedimiento de cualquiera de los puntos precedentes, caracterizado por el hecho de que el preparado tiene un pH aparente de 3,0 a 5,0.

13.- El procedimiento de cualquiera de

287301



los puntos precedentes, caracterizado por el hecho de que el preparado lleva disuelto hasta un 20% en peso de agua.

14.- El procedimiento de cualquiera de los puntos precedentes, caracterizado por el hecho de que el antibiótico es mezclado con la sal magnésica en alcohol polivalente de aproximadamente la mitad del vo lúmen final del vehículo; el pH aparente de la mezcla es ajustado a alrededor de 3,5; se añade el resto del vehí culo y se ajusta el pH aparente dejándolo entre los lí- mites de 1,5 y 5,0.

15.- UN PROCEDIMIENTO DE HACER UN PREPA- RADO ANTIBIOTICO LIQUIDO ESTABLE.

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

Esta Memoria consta de veintiuna hojas es critas por una sola de sus caras.

Madrid,

27 JUN 1953

P. A. *[Handwritten signature]*  
Ministro de Estado  
Por Auto

287301

E.F.G.-  
*[Handwritten signature]*