



-5 A.C.

307 296

307296

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

a favor de:

PIERREL, S.p.A., de nacionalidad italiana, residente en Milán,
via Turati 30 (Italia), por:

"PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE UN NUEVO COMPUESTO TE-
RAPEUTICO ADMINISTRABLE POR VIA ORAL Y PARENTERICA".

Memoria descriptiva

La presente invención se refiere a un procedimiento para
la preparación de soluciones estables de oxitetraciclina admi-
nistrables por vía oral y parentérica.

5 Es sabido, en general, que los antibióticos de la serie de
las tetraciclinas, de la cual la oxitetraciclina es un miembro,
son antibióticos de amplio espectro, eficaces contra un gran nú-
mero de microorganismos infecciosos y que son empleados con fre-
cuencia en terapia y administrados por vía oral, tópica y paren-
térica.



307296

5 AGO. 1965

10 Las formas químicas de oxitetraciclina corrientemente em-
pleadas para administración oral y parentérica son la base anfótera y clorhidrato. La forma básica es insoluble en agua y
puede por tanto ser utilizada sólo en compuestos farmacéuticos
como tabletas revestidas, cápsulas y suspensiones para adminis-
15 tración oral.

Los niveles en sangre que se alcanzan mediante estas formas farmacéuticas a base de oxitetraciclina anfótera son irregulares y dependen de cada individuo y particularmente del pH del jugo gástrico en el momento de la administración; en efecto,
20 to, la base insoluble tiene que ser transformada en la forma clorhidrato soluble por el HCl presente en el jugo gástrico, creando así las condiciones deseables para una rápida adsorción del principio activo por las paredes gástricas.

Es evidente que graves inconvenientes van ligados a tales
25 formas farmacéuticas administrables y que, por consiguiente, los resultados obtenidos en distintos individuos no son siempre los mismos.

Además, las suspensiones administrables por vía oral preparadas con la forma anfótera de oxitetraciclina tienen los in-
30 convenientes de todas las suspensiones; el principio activo no está distribuido de manera homogénea y las dosis individuales se traducen en una adsorción irregular del medicamento.

La forma clorhidrato de oxitetraciclina, que es soluble, puede ser empleada para la preparación de tabletas revestidas
35 y de soluciones inyectables.

No puede ser utilizada para la preparación de formas de jarabe farmacéutico debido a la inestabilidad de sus soluciones.

La forma de clorhidrato de oxitetraciclina tiene un valor



307286

40 pH ácido (comprendido entre aproximadamente 2,2 y 2,5) y, para la preparación de soluciones inyectables, necesita considerables cantidades de tampones. La administración es siempre muy dolorosa.

45 Las soluciones de clorhidrato de tetraciclina, aunque tamponadas, no son estables y, cuando se ponen en contacto con el líquido de los tejidos o con el suero de la sangre, se hidrolizan rápidamente dando la base insoluble. Por dicha razón, las dosis para administración intramuscular se limitan a 100 mg solamente. Por consiguiente, los niveles en sangre son bajos y la concentración terapéuticamente útil de la oxitetraciclina en sangre desaparece rápidamente, como se muestra en el adjunto gráfico. Por consiguiente, es necesario repetir la administración cada 4-6 horas.

55 Los inconvenientes de las formas farmacéuticas inyectables constituidas por el polvo antibiótico al cual tiene que ser añadido el disolvente antes de la administración son debidos principalmente al uso de la forma clorhidrato. Además, la preparación práctica de las inyecciones que usa el polvo estéril y el disolvente es siempre laboriosa para el médico, justificando siempre serias dudas en cuanto a las condiciones de esterilidad de la preparación de la inyección.

60 Por consiguiente, es evidente que las formas farmacéuticas de oxitetraciclina empleadas en la actualidad y administrables tanto por vía oral como parentérica, no son las formas de buen resultado deseadas, debido a las distintas y notables desventajas relacionadas con su administración y con su adsorción por el cuerpo humano.

Además, el hecho de que la concentración máxima de sustancia antibiótica no puede superar el límite de 100 mg para la



formulación intramuscular constituye un notable inconveniente.

70 Por consiguiente, se ha deseado siempre conseguir la obtención de una adecuada solución farmacéutica estable de oxitetraciclina, susceptible de ser administrada por vía oral y parentérica, que asegurase una rápida y regular adsorción y que mantuviese útiles niveles terapéuticos en la sangre.

75 El objeto de la presente invención es el de crear una nueva composición estable y soluble de oxitetraciclina, para administración parentérica y oral, caracterizada por la propiedad de ser homogénea, estable, lista para el uso y que permita una adsorción regular y rápida del antibiótico, bien por las paredes gastroentéricas o por las paredes capilares del tejido.

80 Los niveles en sangre alcanzados mediante la administración de estas soluciones preparadas parentéricas de oxitetraciclina son mantenidos a elevadas concentraciones terapéuticas durante más de 8-10 horas.

85 Después de dicho período, la concentración antibiótica en la sangre disminuye lentamente y se mantienen útiles valores terapéuticos durante un período de 24 horas después de la administración.

90 Una tal acción clínica permite considerar como "un efecto de larga acción" el conseguido con las soluciones estables de oxitetraciclina.

95 Después de la administración oral del compuesto de oxite-traciclina objeto de la invención, el cuadro clínico es ligeramente distinto. La oxitetraciclina de la solución administrada por vía oral es adsorbida rápidamente por las paredes gástricas, proporcionando inmediatamente niveles terapéuticos elevados del antibiótico.



707906

Dicha rápida adsorción va también seguida de una rápida excreción del antibiótico, de modo que a las 6 horas debería repetirse la administración, de haber sido de 250 mg la dosis aplicada. La ventaja de la administración oral de esta solución de antibiótico reside en el hecho de que la elevada concentración de oxitetraciclina en sangre puede obtenerse al poco tiempo de la administración oral; de que no deberían verificarse variaciones de individuo a individuo, por ser muy precisa la dosis y por no depender la adsorción del valor pH momentáneo del jugo gástrico.

Además, los compuestos solubles preparados por el procedimiento de la presente invención se caracterizan por el hecho de contener la substancia antibiótica en forma de solución acuosa en un campo de pH ligeramente alcalino, de que están listos para el uso y de que poseen un máximo de estabilidad, siendo también estable en ellos la substancia antibiótica, por lo que dichos compuestos pueden ser ventajosamente administrados por vía oral y parentérica, o pueden ser liofilizados para obtener un complejo soluble muy estable de la fórmula antibiótica considerada.

En una forma más precisa, las soluciones listas para el uso contienen esencialmente la oxitetraciclina antibiótica en forma de base, solubilizada y mantenida en forma estable con N-N'-bis-(beta-oxietil)-piperacina o N-(beta-oxietil)-piperacina, glicol de propileno, agua, cloruro de magnesio y una adecuada substancia antioxidante.

Durante los estudios para la preparación de los compuestos deseados, se ha comprobado que la mono-oxietilpiperacina puede ser usada como disolvente para los preparados orales, pero no puede ser usada para las soluciones inyectables porque



5

707986

130 tiene una marcada acción hipotensiva que aumenta el mismo tipo de efecto de la oxitetraciclina. Con ese motivo, se han probado varios otros derivados de piperacina y se ha comprobado que la dioxietilpiperacina no tiene actividad hipotensiva alguna y es adecuada para la preparación de soluciones inyectables.

135 Otra característica del compuesto farmacéutico descrito en la presente Memoria esté constituida por el hecho de que el preparado para administración inyectable es completamente indoloro y fácilmente tolerado; por consiguiente, en la solución para inyecciones intramusculares lista para el uso no se necesita añadir anestésico local alguno. Este hecho constituye una considerable ventaja que amplía sin limitación alguna el uso de la fórmula inyectable, como por ejemplo en el caso de pacien
140 tes sensibles a la procaína.

Las fórmulas farmacéuticas que se han preparado según la presente invención se componen esencialmente de:

- 145 Oxitetraciclina base anfótera pura,
- Hexahidrato de cloruro de magnesio,
- N-N'-bis-(beta-oxietil)-piperacina o N-(beta-oxietil)-piperacina,
- Rodita A (sulfoxilato sódico de formaldehído),
- Agua bidestilada.

150 La base de oxitetraciclina es suspendida en una mezcla de glicol de propileno y agua; se añaden cloruro de magnesio y mono- o di-oxietilpiperacina y se agita la mezcla durante algunas horas hasta que la oxitetraciclina se encuentra completamente disuelta. Se añade Rodita A, se completa el volumen y se filtra
155 la solución hasta que resulte clara y brillante.

707296

5



Los ejemplos no limitativos siguientes ilustran las composiciones de la presente invención.

Ejemplo 1

160 A un balón de vidrio de 2 litros, provisto de agitador y de distribuidor de fondo de vidrio sinterizado, se añaden 680 g. de glicol de propileno, 1,0 g. de Rodita A, 90 g. de oxite-
traciclina base, 40 g. de hexahidrato de cloruro de magnesio y 95 g. de N-N'bis(beta-oxietil)piperacina o N-(beta-oxietil)-
165 piperacina. Luego se agita la mezcla y se hace burbujear ni-
trógeno a través del distribuidor durante aproximadamente 10 horas a temperatura ambiente. Cuando la solubilización de los componentes ha concluido, se lleva el volumen total a 1 litro mediante la adición de agua destilada. Se esteriliza la solu-
170 ción así obtenida mediante filtración a través de la membrana filtrante (porosidad: $0,25 \mu$). La solución es de un color ama-
rillo claro, clara y brillante, y contiene 80 mg./ml. de acti-
vidad de oxitetraciclina. Esta solución puede ser distribuída de la siguiente manera en ampollas para inyecciones intramuscu-
lares o endovenosas:

- 175 3,2 ml. por ampolla para una inyección intramuscular de 250 mg.,
6,5 ml. por ampolla para una infusión endovenosa de 500 mg.

Ejemplo 2

180 A un balón de vidrio de 2 litros, equipado con agitador y distribuidor de fondo de vidrio sinterizado, se añaden 550 g. de glicol de propileno, 0,5 g. de Rodita A, 40 g. de oxitetra-
ciclina base, 15,0 g. de hexahidrato de cloruro de magnesio y 40,0 g. de N-N'-bis-(beta-oxietil)-piperacina o N-(beta-oxie-
til)-piperacina.



707296

185 Se agita la mezcla y se hace burbujear nitrógeno a través del distribuidor durante aproximadamente 10 horas, a temperatura ambiente. Una vez concluida la solución, se completa el volumen hasta 1 litro con agua destilada. Se esteriliza la solución por filtración a través de un filtro de membrana (porosidad 0,25 μ).

190 Esta solución es de color amarillo claro, clara y brillante y contiene 35 mg./ml. de actividad de oxitetraciclina. Esta solución puede ser distribuida en ampollas para inyecciones intramusculares o endovenosas, de la siguiente manera:

195 3,0 ml. por ampolla para una inyección intramuscular de 100 mg.

7,5 ml. por ampolla para una inyección endovenosa de 250 mg

200 Las soluciones de los Ejemplos 1 y 2 tienen una reacción ligeramente alcalina (pH entre 7,5 y 8,5), no son ni pirógenas ni tóxicas, son estériles y no contienen sustancias del tipo de la histamina. Se toleran bien y su administración es indolora.

Ejemplo 3

Se preparan de la siguiente manera dos soluciones:

205 Solución A - Sacarinato de sodio 1,0 g., Glicamil (sal amónica de ácido glicirricínico) 5,0 g. y 30 por ciento de jarabe de sacarosa son completados hasta un volumen de 500 ml.

210 Solución B - 50 g. de oxitetraciclina base, 40 g. de N-(beta-oxietil)-piperacina o N-N'-bis-(beta-oxietil)-piperacina, 20,0 g. de hexahidrato de cloruro de magnesio, 230 g. de Glicerol (calidad farmacéutica). Se agita la solución B bajo nitrógeno hasta que la solución ha concluido. Se combinan las solu-

307296

-5



215 ciones A y B vertiendo lentamente la solución B en la solución
 A, agitando suavemente y haciendo burbujear nitrógeno en el re-
 cipiente de la reacción. Se le comunica a la solución final un
 aroma de plátano o de frambuesa. Se completa hasta 1 litro el
 volumen final con un 30 por ciento de jarabe de sacarosa. Se fil-
 tra la solución a través de filtros clarificadores de membrana
 hasta que resulta clara y brillante y la misma está entonces lis-
 ta para el uso.

220 Esta solución es de color amarillo claro, clara y brillante,
 y la reacción es ligeramente alcalina (pH entre 7,5 y 8,5). La
 densidad es de 1,14 y la actividad en oxitetraciclina es de 45-50
 mg./ml. La solución puede ser administrada por vía oral, una
 cucharilla de té (5 ml.) como dosis individual para adultos.

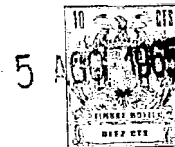
230 Los estudios farmacológicos han demostrado que la solución
 de oxitetraciclina preparada es menos tóxica que la oxitetraci-
 clina misma y que los niveles en sangre de la forma inyectable
 son mantenidos por encima de las concentraciones terapéuticas
 útiles para períodos más largos que después de la administración
 de la oxitetraciclina.

En la Tabla siguiente, se expone la comparación entre la
 toxicidad para ratones y ratas de la oxitetraciclina y de la
 oxitetraciclina en solución preparada.

235 DL 50 en mg./kg. por vía endovenosa

	<u>ratones</u>	<u>ratas</u>
Oxitetraciclina	178	260
Oxitetraciclina en solución preparada	216,5	328,4

240 Los niveles en sangre obtenidos en ratas, perros y perso-
 nas después de la administración de distintas dosis están indi-
 cados en la Tabla siguiente:



707096

	<u>Dosis</u>	<u>Concentraciones en sangre en mcg/ml. de sangre</u>			
			10 min.	30 min.	1 hora
245	<u>Rata</u> 5 mg/Kg.	Endovenosa	3.10	2.40	1.75
		Intramuscular	2.00	2.90	2.10
	5 mg/Kg.	Endovenosa	-	6.0	4.30
		Intramuscular	-	2.65	4.70
250	<u>Hombre</u>	100 mg. Intramuscular	-	-	0.80
		200 mg. Intramuscular	-	-	1.00
		250 mg. Intramuscular	-	-	1.40
		250 mg. Endovenosa	-	-	3.70
		250 mg. Oral	-	1.10	0.85

(continuación)

	<u>Dosis</u>	<u>Concentraciones en sangre en mcg/ml. de sangre</u>				
			3 horas	6 horas	12 horas	24 horas
255	<u>Rata</u> 5 mg/Kg.	Endovenosa	1.0	0.60	0.30	-
		Intramuscular	1.50	0.50	0.30	-
260	<u>Perro</u> 5 mg/Kg.	Endovenosa	2.50	1.80	1.0	0.60
		Intramuscular	2.40	2.60	0.80	0.30



307978-5

(continuación)

265	Dosis	Concentraciones en sangre en mcg/ml. de sangre				
		3 horas	6 horas	12 horas	24 horas	
270	100 mg.	Intra- muscular	0.70	0.60	0.50	-
	200 mg.	Intra- muscular	2.00	1.70	0.85	0.30
	<u>Hombre</u> 250 mg.	Intra- muscular	3.80	3.00	2.20	0.80
	250 mg.	Endo- venosa	2.10	1.60	1.05	0.40
	275	250 mg.	Oral	0.60	0.45	-

Esta solicitud corresponde a la presentada en Gran Bretaña el 19 de Octubre de 1.964, bajo el número 42,573/64, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto de la Propiedad Industrial y del artículo 4º del Convenio de la Unión.

280

REIVINDICACIONES

1). Procedimiento para la obtención de un nuevo compuesto terapéutico administrable por vía oral y por vía parenteral, caracterizado por ser soluble y estable, y que comprende la solubilización de oxitetraciclina en una mezcla de glicol de propileno y agua, en presencia de N(beta-oxietil)-piperacina o de N-N'-bis(beta-oxietil)piperacina, cloruro de magnesio y sulfoxilato sódico de formaldehído.

285

2). Procedimiento para la obtención de una solución estable de



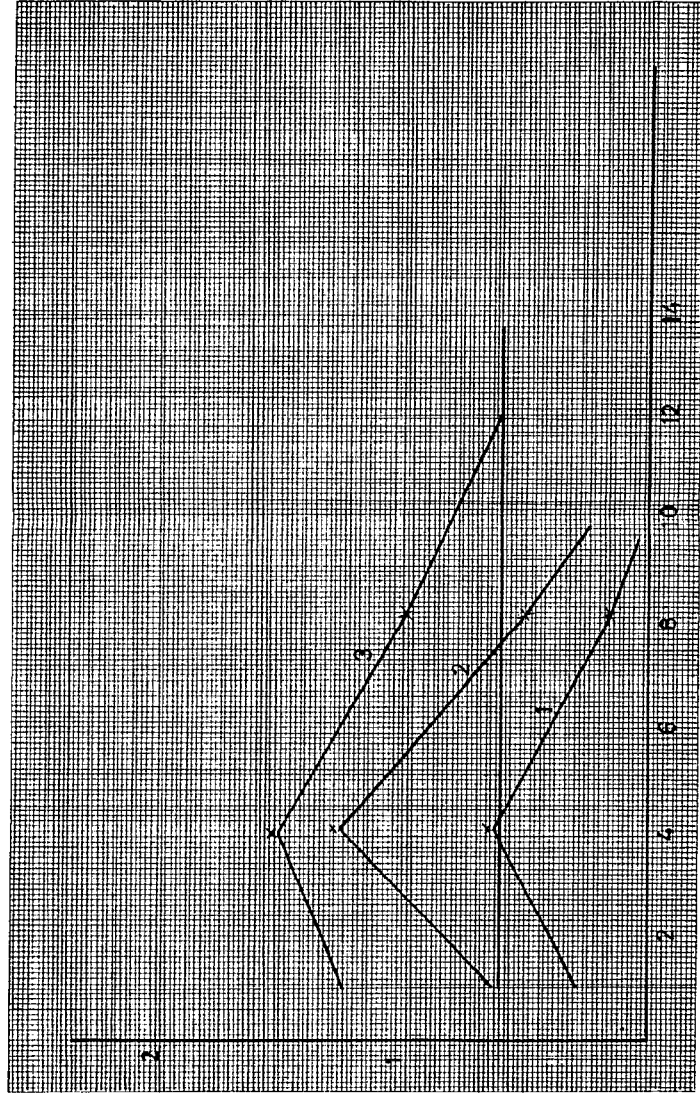
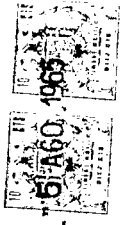
290 oxitetraciclina según se ha definido, para ser usada como com-
puesto terapéutico administrable por vía oral y por vía paren-
teral, esencialmente como se expone en los ejemplos, caracteri-
zado por comprender dicho compuesto de 25 a 75 mg/ml aproxima-
damente de oxitetraciclina de base anfótera pura, de 300 a 600
mg/ml aproximadamente de glicol de propileno, de 100 a 400
mg/ml aproximadamente de hexahidrato de cloruro de magnesio,
295 de 25 a 75 mg/ml aproximadamente de N-(beta-oxietil)piperacina
o de N-N'-bis(beta-oxietil)piperacina, y de 100 a 400 mg/ml
aproximadamente de sulfoxilato sódico de formaldehído.

3). PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE UN NUEVO COMPUESTO TE
RAPEUTICO ADMINISTRABLE POR VIA ORAL Y PARENTERICA.

300 Esta Memoria consta de doce hojas foliadas y mecanografía-
das por un sólo lado de sus caras.

Madrid, 18 de Diciembre de 1.964

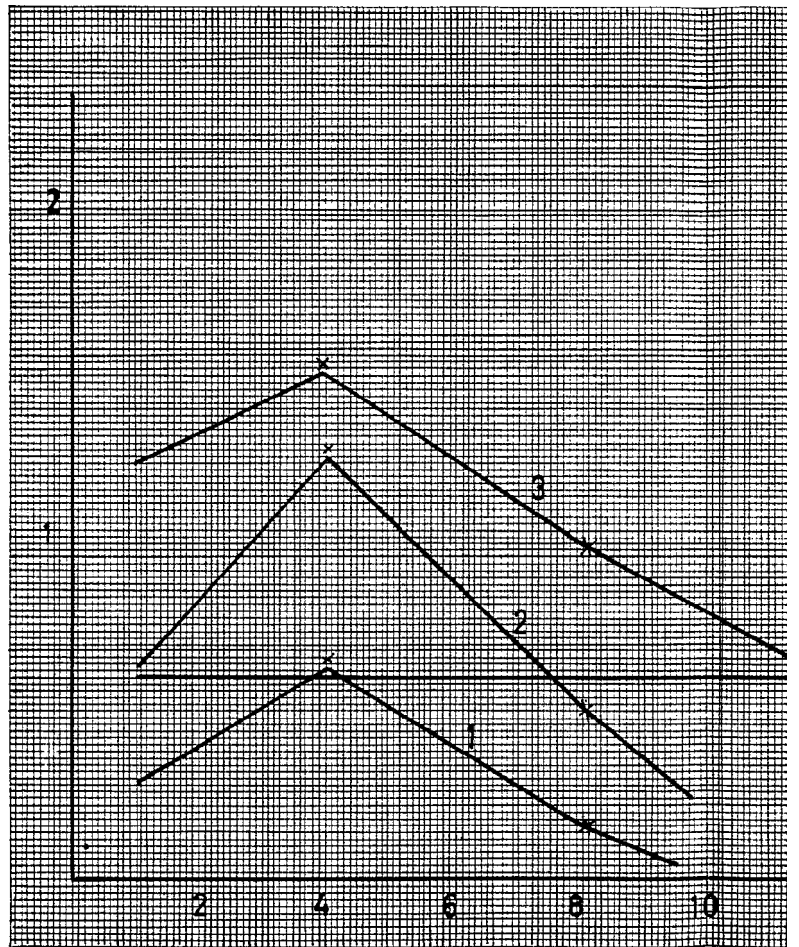
baw



Escala Variable

MADRID, 18 DICIEMBRE 1964

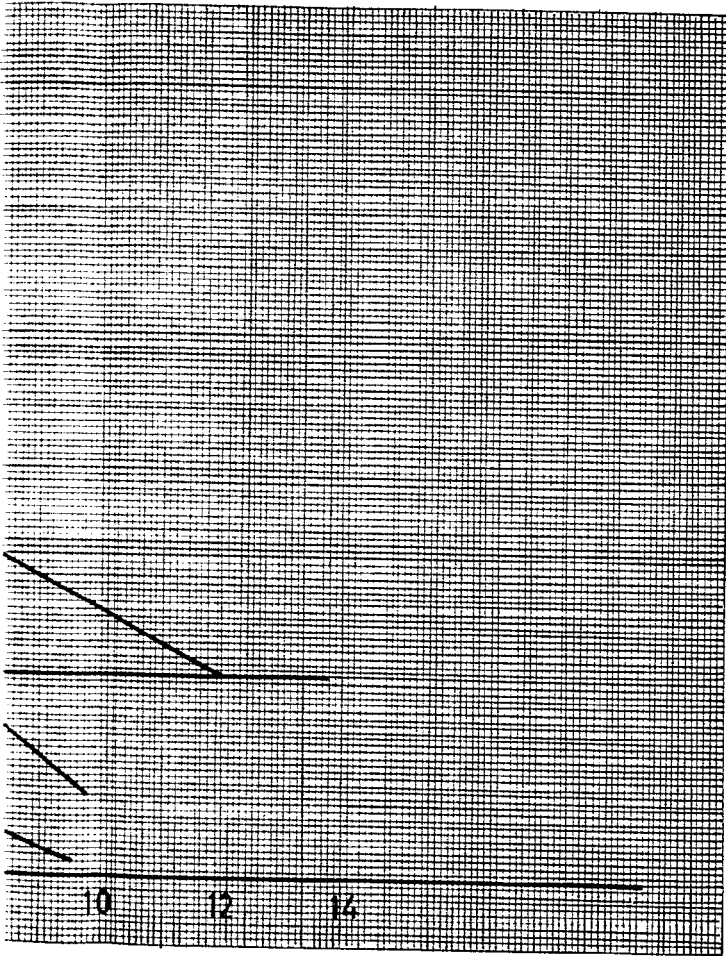
Spain



Scala Variable

3 1 1 6

HOJA UNICA



MADRID, 18 DICIEMBRE 1964

Grau