

327705

PATENTE DE INVENCION

=====

Your Case No. 20.849

Memoria Descriptiva

sobre:

" PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE UNA COM-
POSICION ANTIBIOTICA".

.=.=.=.=.=.=..

Solicitante: AMERICAN CYANAMID COMPANY, entidad norteamericana,
residente en Berdan Avenue, Township of Wayne, Es-
tado de New Jersey, EE.UU. de A.

.=.=.=.=.=.=..

Este invento se refiere a composiciones
antibióticas, del tipo tetraciclina.

Durante los últimos años, la terapia anti-
biótica ha adquirido un gran incremento, Corriente-
mente se ha utilizado un antibiótico único, elegido

5.

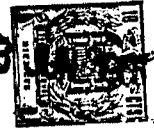


- por su conocida efectividad contra un microorganismo diagnosticado o sospechado; y para la mayoría de los antibióticos, se ha determinado la dosificación o posología diaria recomendada. Se ha propuesto utilizar
5. distintos tipos de antibióticos en dosis combinada, en pocos casos, tales como en la endocarditis enterocócica y algunas cepas resistentes de estafilococos, se ha comprobado la eficacia de distintos tipos de combinaciones de antibióticos. Además, en algunos casos, se
10. han utilizado también combinaciones de antibactericos y antihongos. Muchas, si no la mayor parte de las composiciones propuestas, o bien no han sido mas eficaces que un antibiótico único o en algunos casos ha existido un serio antagonismo.
15. Existe una distinción vital entre los tipos médico y químico de los antibióticos, a saber los que "in vitro" son bactericidas mas que bacterioestáticos. Las composiciones combinadas, solo han sido útiles en el caso de antibióticos bactericidas. Los antibióticos
20. bacterioestáticos entre cuyos miembros figuran las tetraciclinas a que este invento se refiere, o han acusado el antagonismo, por ejemplo en combinaciones de las tetraciclinas y la penicilina, o han carecido de resultados útiles comprobados. Debe observarse que la distinción entre antibióticos bactericidas y bacterioestáticos es tal que solo tiene significación en los ensayos realizados "in vitro". Cuando los ensayos se hacen en seres vivos, animales o personas, todo lo que puede determinarse es si una droga o medicamento acusa o no
25. una buena actividad antibacteriológica. No es posible
- 30.



- determinar si el animal de ensayo o el individuo se re
cuperó porque el antibiótico destruyera realmente las
bacterias al ponerse en contacto con ellas, o sea, por
ser bactericida, o bien si solamente era bacterioestá-
tico e inhibiera o redujera en alto grado el ritmo a
que las bacterias se reproducían. En el caso de esta
actividad bacterioestática, las defensas ordinarias
del cuerpo pueden ser las que hicieran que un antibió-
tico tuviera eficacia antibacteriana satisfactoria. In-
cluso en los ensayos realizados "in vitro" no existe
siempre una diferencia cualitativa absolutamente taxa-
tiva y rápida entre un antibiótico bacterioestático y
otro bactericida. En muchos casos, un antibiótico en una
concentración acusa una actividad bacterioestática, pero
si la concentración aumenta enormemente puede en realidad
destruir las bacterias con las cuales se pone en con-
tacto. Sin embargo, las diferencias son suficientemente
grandes, de tal modo que la distinción entre los tipos
de antibiótico sea tal que se realice en la práctica, y
esta interpretación práctica es la que ha de tenerse en
cuenta al usarse en los términos de esta Solicitud.

- Incluso en el caso de combinaciones de antibió
ticos bactericidas, existe una sola ocasión en el que
los antibióticos sean, químicamente, de naturaleza aná-
loga. Se trata de una combinación de estreptomycinina y
diestreptomycinina, que se propuso y se ha utilizado con
la esperanza de reducir los serios efectos secundarios
de la "sordera nerviosa" de la estreptomycinina sola. Se
ha discutido mucho con respecto a si se había consegui-
do este resultado mejorado y, en todo caso, ha de hacerse



se constar que en esta Memoria como en el caso de los pocos antibióticos combinados médicamente aceptables, se trata de dos productos bactericidas.

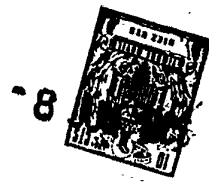
- Este invento se refiere a una combinación de tetraciclinas todas ellas desde luego antibióticas bacterioestáticos, que se han considerado inadecuadas para la terapia a base de combinaciones de antibióticos. Las combinaciones de este invento, utilizan tres tetraciclinas en dosis muy inferiores, para cada una de ellas, a las normalmente usadas con la tetraciclina sola. Se obtienen resultados que acusan una gran actividad antibacteriana en la sangre de los enfermos a quienes se administra el triple antibiótico, para los efectos secundarios, a veces muy indeseables, tales como náuseas, desórdenes gastro-intestinales, y similares, se eliminan o reducen en alto grado con respecto a los debidos a dosis comparables del antibiótico único. Como resultado, los problemas de los efectos secundarios con la mayoría de los pacientes no son significativos con las dosis preferidas que se indicarán a continuación. Ha de observarse, que en determinadas infecciones muy enérgicas, no deja de ser corriente el administrar una dosis de antibiótico muy aumentada, incluso con el riesgo de algunos efectos secundarios. Después de todo, un enfermo con una infección peligrosa que ofrezca un serio riesgo de muerte, aceptará una cantidad considerable de molestias susceptibles de acompañar una dosis extremadamente elevada. Incluso en este caso como se indicará a continuación, la dosis máxima para casos muy graves, es todavía acusadamente reducida y por ello, aunque los efectos
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.
- 30.



- secundarios no se eliminan por completo en tales ocasiones, se reducen acusadamente. Las tetraciclinas son una mezcla de tetraciclina verdadera, a continuación representada por la abreviatura TC; de clortetraciclina, abreviada en CTC, y de demetil-clortetraciclina, abreviada en DMCTC. La combinación de los tres elementos, puede incluir también óxitetraciclina, abreviada en OTC, en lugar de toda la TC o parte de ella; metaciclina, 6-deoxi-6 demetil-6-metileno-5-oxitetraciclina en lugar de toda la DMCTC o parte de ella; minociclina, 7-metilamino-6-deoxi-6-demetiltetraciclina, en lugar de toda la DMCTC o parte de ella, y doxiciclina, 6~~e~~-metil-6-deoxi-5-hidroxitetraciclina, en lugar de toda la DMCTC o de parte de ella. Estas composiciones antibióticas combinadas, se hallan por tanto incluidas en los aspectos más amplios de este invento.

- Una dosificación numérica absolutamente exacta, no tiene significación alguna ya que se trata de una mezcla de tres antibióticos y no de materiales que reaccionan para formar un nuevo compuesto químico único. Además, las reacciones de los enfermos son variables y en la terapia antibiótica no existe nada como una cifra absolutamente precisa de dosis cuantitativa, con significado especial. Sin embargo, se ha comprobado que una dosis diaria mínima especialmente eficaz es la de 600 mg administrada en forma de 2 cápsulas, tabletas o similares, todos los días, conteniendo cada una de ellas 300 mg de ingredientes activos constituidos por 115 mg de TC, 115 mg de TC, 115 mg de CTC y 70 mg de DMCTC. Las dosis máximas correspondientes recomendadas para casos extremos, son el

327705 - 6 -



- doble de las cifras indicadas, de tal modo que una dosis diaria efectiva varía desde 500 mg a unos 1200 mg de los ingredientes activos de la composición antibiótica triple. Es también posible, y está comprendido entre el concepto amplio de este invento, el que tres o más antibióticos puedan combinarse en una sola composición antibiótica, con ventajas compatibles a los mismos. Las composiciones antibióticas de tres componentes a que este invento se refiere contienen TC, CTC y DMCTC y sus compuestos modificados tipo tetraciclina tales como oxitetraciclina, metaciclina, ninociclina o doxiciclina. Los antibióticos pueden combinarse en la relación de desde alrededor del 30% a un 50% aproximadamente, para la TC, desde alrededor de 30% a 50% aproximadamente de CTC, y desde alrededor de 15% a 50% aproximadamente de DMCTC. Una relación muy preferida de TC, CTC y DMCTC, es la proporción de una parte de TC y CTC y 0,6 parte de DMCTC en forma de sus bases libres o sales ácidas de adición.
- 5.
- 10.
- 15.

- Debe observarse que los efectos secundarios no están determinados solamente por la administración total durante un día y que se hallan afectados en alto grado por la cantidad de antibióticos de una dosis sencilla. Por esta razón se acostumbra a administrar los antibióticos en 2 o más dosis durante las 24 horas.
- 20.

- En la composición de este invento, se trata de antibióticos muy íntimamente relacionados del tipo bacterioestático, que no se han considerado aceptables o prácticamente útiles en la terapia a base de antibióticos combinados. Las composiciones a que este invento se refiere, producen actividades antibacterianas en el suero sanguí-
- 25.
- 30.



- neo en todo momento durante las 24 horas posteriores a la administración, en grado superior a una dosis de TC igual al peso total de la composición. Por tanto, la composición es mas eficaz que la misma cantidad de TC y proporciona actividades antibacterianas considerablemente mejores en el suero sanguíneo durante el periodo total. Al mismo tiempo, como antes se indicó los efectos secundarios indeseables, tales como la náusea, los desarreglos gastro-intestinales y similares, o se eliminan por completo o se reducen en grado tal que no implican problemas difíciles con la mayoría de los enfermos, a las dosis diarias preferidas.
- 5.
 - 10.

Las actividades antibacterianas mejoradas en la sangre de los enfermos, determinadas por el ensayo micro biológico antimicrobiano, se obtienen no solo sin efectos secundarios accesorios, sino con una gran reducción y, en el caso de la mayoría de los enfermos, la eliminación completa de los efectos secundarios que se presentaban anteriormente. No se desea limitar este invento a ninguna teoría sobre el mecanismo de obtención de este resultado deseable. Es posible que las tres tetraciclinas tengan propiedades sinérgicas sin ningún efecto comparable sobre los efectos secundarios, pero este invento no se limita en modo alguno a esta teoría especial que se adelanta como una de las varias explicaciones posibles. Lo que se sabe es que se obtienen actividades antibacterianas mejoradas, con efectos secundarios indeseables muy reducidos o eliminados, en comparación con lo que ocurre con la dosis total de cada antibiótico administrada sola.

- 15.
- 20.
- 25.

30. Constituye una ventaja de este invento el que los



resultados perfeccionados se obtengan cuando la composición se usa en cualquiera de las formas acostumbradas en la terapia; así, por ejemplo, una mezcla pulverizada de las tres tetraciclinas, con un excipiente adecuado, pueda introducirse en una cápsula de gelatina para administración oral. Pueden prepararse tabletas con cualquier aglomerante adecuado tal como goma de acacia, almidón o fécula de cereales gelatina y similares, con agentes de desintegración adecuados tales como fécula de trigo o cereales, fécula de patata, ácido algínico o análogos, y el lubricante acostumbrado tal como ácido esteárico, estearato magnésico, talco, etc., o pueden prepararse jarabes o gotas con agentes edulcorantes apropiados, agentes aromatizantes y similares. En cada una de dichas formas se obtienen los resultados perfeccionados de este invento. Debe tenerse presente que las tetraciclinas no se precisan en forma de bases libres y que en realidad, es generalmente conveniente utilizar los antibióticos en forma de sal cloruro o de los derivados Mannick de los mismos.

Este invento se describirá con mayor detalle en combinación con los Ejemplos específicos siguientes, en los que las partes son ponderales salvo indicación en contra.

EJEMPLO 1 -

25.	TC HCl	41,3
	CTC HCl	41,7
	DMCT HCl	25,0
	Lactosa, Farmacopea EE.UU.	43,0

30. Los ingredientes activos y la lactosa se mezcla



ron entre sí completamente para formar una mezcla homogénea. El polvo se usó para llenar cápsulas de gelatina dura de un tamaño adecuado con un peso total, llenas, de 360 mg. Cada cápsula contenía en este caso un total de 250 mg de antibióticos, en la proporción de 1 parte de cada uno de los TC HCl y CTC HCl, y 0,6 parte de DMCTC HCl.

La composición que acaba de describirse se ensayó clínicamente en doce individuos, seis de los cuales recibieron primero TC HCl en la cantidad anterior o sea 250 mg y al resto se les administró una cápsula de los tres antibióticos. Durante las 24 horas siguientes se obtuvieron muestras de sangre a intervalos regulares, y se determinaron las actividades antibacterianas. Una semana después, los individuos a quienes se había administrado TC HCl, recibieron una cápsula de los tres antibióticos, y los individuos a quienes se había suministrado una cápsula de los tres antibióticos durante la primera semana, recibieron una cápsula de TC HCl. Se determinó la actividad antibacteriana por procedimientos de ensayo microbiológico, utilizando un ensayo normal para los antibióticos de tetraciclina. Los resultados aparecen en la Tabla siguiente que indica además el porcentaje de aumento en las actividades antibacterianas en el suero, en comparación con el TC HCl. El estudio indica que se produce en el suero hemático una actividad antibacteriana superior y mas sostenida, por las cápsulas que contienen la combinación de antibióticos, en comparación con las cápsulas de tetraciclina. Es bien sabido que algunos enfermos son excepciones dado que la absorción de un antibiótico determinado no



es satisfactoria. En el caso de los enfermos ensayados como se ha descrito anteriormente, todo ellos acusaron una actividad antibacteriana adecuada, por el ensayo indicado. Constituye otra ventaja de este invento, el que es mucho menos probable que ningún enfermo deje de adquirir la actividad antibacteriana adecuada para todas las drogas como se daría el caso cuando solamente se utilizara un antibiótico único. En el ensayo antes descrito, ninguno de los enfermos acusó efectos secundarios indeseables.

TABLA 1
Actividad antibiótica para TC HCl , en suero hemático (mcg/ml)

15. ANTIBIOTICO	Horas después de la dosis				
	1	3	6	12	24
TC HCl	1,22	1,98	1,36	0,83	0,35
Mezcla	1,71	4,47	3,30	1,83	0,77
% de aumento de la mezcla con respecto a TC HCl	40%	126%	143%	120%	120%

20. Los datos de la Tabla se expresan en medias geométricas de acuerdo con el procedimiento usado en la investigación corriente.

EJEMPLO 2 -

<u>TABLETA</u>	
25. TC HCl	960
CTC HCl	960
DMCTC HCl	580
Lactosa, Farmacopea EE.UU.	410
Corn Starch (para mezcla)	50
Corn Starch (para pasta)	40
	<u>3000</u>
30. Estearato Magnésico, (1%) Farmacopea. EE.UU.	<u>30</u>
	3.030

327705



EJEMPLO 3 -

TABLETA

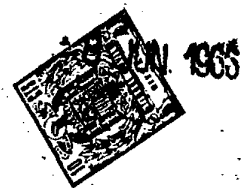
	CTC HCl	960
	OTC HCl	960
5.	DMCTC HCl	580
	Lactosa, Farmacopea EE.UU.	410
	Corn Starch (para mezcla)	50
	Corn Starch (para pasta)	40
		<hr/> 3000
10.	Estearato Magnésico, Farmacopea EE.UU. (1%)	30
		<hr/> 3030

EJEMPLO 4 -

TABLETA

	TC HCl	960
15.	CTC HCl	960
	Methacycline HCl	580
	Lactosa, Farmacopea EE.UU.	410
	Corn Starch (para mezcla)	50
	Corn Starch (para pasta)	40
		<hr/> 3000
20.	Estearato Magnésico, (1%) Farmacopea EE.UU.	30
		<hr/> 3.030

Los tres antibióticos, la lactosa y el almidón o fécula de trigo(para la mezcla) se mezclaron entre sí. El almidón o fécula de trigo (para la pasta) se suspende en 35 partes de agua y se calienta, con agitación, para formar una pasta que se utiliza para granular los polvos mezclados. Se utiliza agua adicional, si se precisa. Los gránulo mojados se hacen pasar a través de un tamiz manual número 8, y se secan a 49°C. Los gránulos secos se hacen pa-



sar a través de un tamiz número 16. La mezcla se lubrica con 1 % de estearato de magnesio y se comprime en forma de tabletas (peso de cada una 303 mg) proporcionando un total de 250 mg de antibiótico por tableta.

5. EJEMPLO 5 -

PREPARACION DE JARABE O GOTAS PARA ADMINISTRACION ORAL.

	<u>% peso/volumen</u>
10. CTC neutro) TC neutro) DMCTC neutro)	2,0 - 12,0
Complejo coloidal magnesio silicato de aluminio	0,3 - 1,0
Fosfato sodico monobasico	0,07 - 0,7
Fosfato sodico dibásico	0,02 - 0,2
15. Metil "perobens"	0,08
Propil "parabens"	0,02
Suirosa	0,0 - 30,0
Tinte rojo F.D. y C nº. 2	0,003-0,15
Perfume cereza	0,06
20. Agua destilada	25,0 - 60,0
Solución de sorbitol para llegara	60,0 - 100,0

El jarabe anterior o gotas para pediatria, tiene un pH de 4 a 6 aproximadamente. Al formular el jarabe o las gotas, pueden utilizarse varios agentes en lugar de

25. los indicados en la lista anterior. Por ejemplo los agentes de suspensión tales como "Veegum magna" (complejo coloidal magnesio-silicato de aluminio) puede substituirse con pasta de bentonita, tragacanto, carboximetil celulosa, metil celulosa, carbopol 934 (polímero de carboxi vinilo de elevado peso molecular) etc. Los fosfatos usados como solu
- 30.



5. eiones tampon en la formulación anterior, pueden substituirse por citratos o tartratos. En lugar de agentes de conservación tales como "parabens", pueden utilizarse otros tales como bezoatos de metal alcalino, ácido sórbico, etc. Además, en la formulación anterior, el azúcar y el sorbitol pueden substituirse en totalidad, o en parte con glucosa en polvo, glicerol, azúcares de inversión, etc. Además, los auxiliares tales como tintes y aromatizantes, etc., pueden substituirse todos o en parte, por "sequestrene", bisulfitos, etc.

10. EJEMPLO 6 -

PREPARACION DE JARABE O GOTAS PARA ADMINISTRACION ORAL

15. Una preparación para administración oral, o jarabe o gotas para pediatría, puede formularse prácticamente como en el ejemplo 5 anterior, substituyendo las sales de calcio de las tetraciclinas en lugar de las tetraciclinas neutras. El pH de la preparación debe ajustarse de 8 a 9 mediante agentes de tamponación adecuados.

N O T A

20. Descrita suficientemente la naturaleza del invento así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a una solicitud de patente presentada en Norteamérica con el nº Ser. No. 462.407 de 8 de Junio de 1965. acogiendo por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España sobre:
- 25.
30. "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE UNA COMPOSICION ANTI-

327705



BIOTICA", caracterizandose por lo siguiente:

5. 1.- Procedimiento para la preparación de una composición antibiótica tipo tetraciclina, caracterizado porque comprende el mezclar tetraciclina u óxitetraciclina, con clorotetraciclina y dimetilclortetraciclina o metaciclina con un soporte farmacéuticamente aceptable, en proporción tal que los componentes se hallen presente en la relación de 1:1:0,6 para los componentes respectivamente.

10. 2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la tetraciclina u oxitetraciclina está presente en una cantidad de aproximadamente 30% a 50% aproximadamente, la clorotetraciclina se halla presente en una cantidad de aproximadamente 30% a 50% aproximadamente, y la dimetilclortetraciclina se halla presente en una cantidad de aproximadamente 15% a 50% aproximadamente, sobre la base del peso de los ingredientes activos.

15. 3.- "Procedimiento para la preparación de una composición antibiótica", tal y como queda substancialmente descrito en la presente memoria.

20. Esta memoria consta de catorce hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid,
AMERICAN CYANAMID COMPANY.

- 8 JUN 1966

J. GOMEZ ACEBO Y MODET
por F. Hernández Ruiz