

RAN 4410/43



531 866

P A T E N T E
D E
I N V E N C I Ó N

por "UN PROCEDIMIENTO PARA COMPONER COMPOSICIONES TERAPÉUTICAS", a favor de la firma suiza F. HOFFMANN-LA ROCHE & CIE. S.A., domiciliada en BASILEA (Suiza).

- . -

MEMORIA DESCRIPTIVA

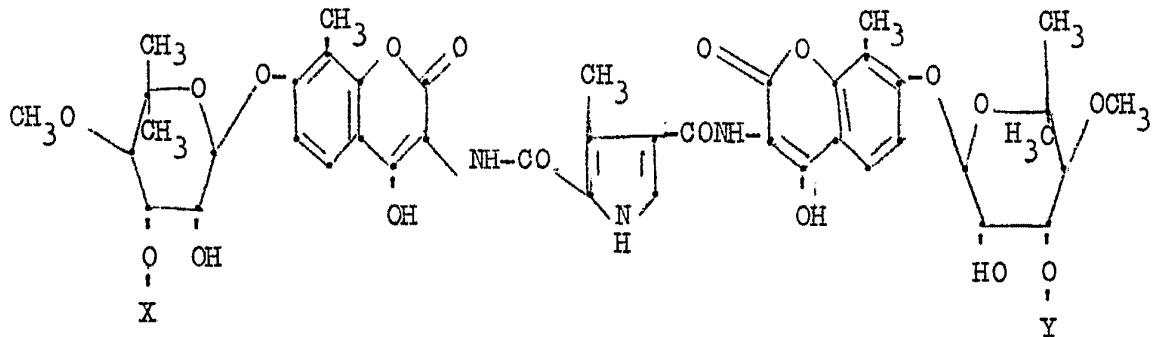
Este invento se refiere en general a nuevas composiciones terapéuticas, y a un procedimiento para su preparación. Más particularmente, se refiere a composiciones que contienen un agente antimicrobiano como ingrediente activo principal y a un procedimiento para prepararlas.

5.

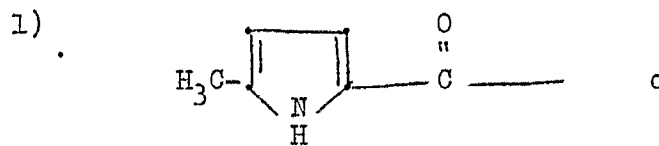
Los miembros del complejo de coumermicina son compuestos de la fórmula estructural siguiente:



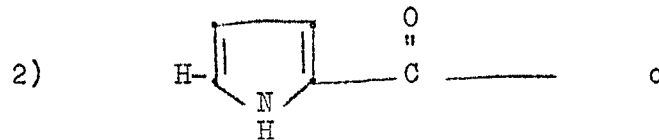
= 2 =



5. en la que X e Y son cada una,



10.

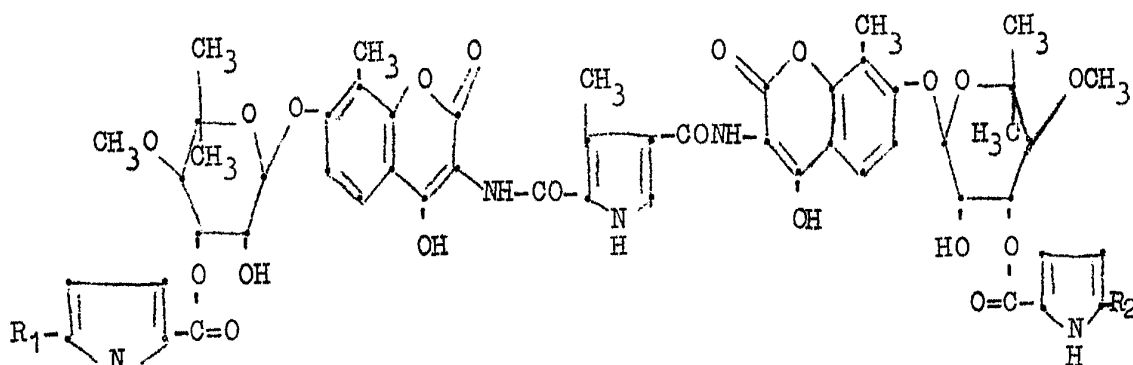


15.

3) hidrógeno,

y sus sales con bases medicinalmente aceptables. Los miembros más importantes del complejo de coumermicina son los compuestos de la fórmula:

20.



II

5. en la que R_1 es hidrógeno o metilo y R_2 es hidrógeno o metilo,
- y sus sales con bases medicinalmente aceptables.
- La expresión "coumermicina", tal como aquí se usa, pretende denotar individualmente cada uno de los compuestos abarcados por las fórmulas I y II y cada una de las sales de tales compuestos con bases aceptables medicinalmente.
10. La expresión coumermicina se usa aquí también para denotar mezclas de cada uno de los compuestos abarcados por las fórmulas I y II unos con otros y/o sus sales y las mezclas de dichas sales.
15. La coumermicina es un valioso agente antimicrobiano. Su utilidad, sin embargo, ha estado limitada hasta aquí por las dificultades inherentes a su administración. Por ejemplo, su utilidad en administración oral se ha visto severamente mermada por su escasa, ineficaz e inconsistente absorción
20. en el torrente sanguíneo desde el tracto gastrointestinal.



Tales características de absorción obligan a administrar por vía oral dosis altas de coumermicina, para obtener niveles en sangre aceptables. Inherente a la administración de altas dosis de coumermicina es el riesgo concomitante de graves

5. reacciones tóxicas. Por consiguiente, resulta deseable, y aún necesario, obtener absorción consistente, eficaz y segura en la administración oral de la coumermicina antes de poder usarla en amplia base. Además, el uso de la coumermicina se ha visto también severamente limitado en la administración parenteral. Por ejemplo, la administración intramuscular de coumermicina ha sido causa de grave irritación tisular local. La administración endovenosa ha resultado insatisfactoria, a causa de que la coumermicina no es fácilmente soluble en sistemas de disolvente seguros y aceptables para el uso endovenoso. En consecuencia, existe una necesidad innegable de una composición de coumermicina que sea eficaz cuando se la administra en dosis relativamente bajas; de una composición de coumermicina que, cuando se administre por vía intramuscular, causa poca o ninguna irritación tisular; y de una composición de coumermicina que sea fácilmente soluble en sistemas de disolvente aceptables para el uso endovenoso. Lo más importante es, con todo, la necesidad de coumermicina en forma apta para administración oral y que produzca con seguridad niveles en sangre eficaces.
- 10.
- 15.
- 20.
25. Se ha descubierto ahora que las composiciones que



Se ha descubierto ahora que las composiciones que contienen coumermicina en mezcla con N-metilglucamina dan altos niveles en sangre con dosis relativamente bajas, tanto en administración oral como parenteral. Además, el empleo de

5. la N-metilglucamina en asociación con la coumermicina da por resultado una composición que con facilidad se disuelve y se mantiene en disolución, facilitando así su administración por vía parental. La irritación tisular local se reduce considerablemente con la administración parenteral de la coumermicina en asociación con N-metilglucamina. La administración

10. endovenosa se facilita mucho a causa de la solubilidad considerablemente aumentada de las mezclas de coumermicina con N-metilglucamina.

Las composiciones de este invento comprenden la mezcla de coumermicina con N-metilglucamina, como se ha indicado

15. antes. La coumermicina, como ya se ha señalado, puede usarse en forma de ácido libre o de sal del ácido libre. Así, las sales del ácido libre de coumermicina que pueden usarse en este invento incluyen las sales de metales alcalinos (por

20. ejemplo, sodio), las sales de metales alcalinotérreos (por ejemplo, magnesio y calcio, aluminio, zinc) y las de aminas (por ejemplo, dietanolamina y trietanolamina). Se comprende que, además de las sales enumeradas, cabe usar otras sales de

25. adición de base aceptables farmacéuticamente. En lugar de la mezcla de coumermicina con N-metilglucamina que se ha descrito



= 6 =

antes, puede usarse con la misma eficacia la sal N-metilglucamínica de coumermicina.

Además de la N-metilglucamina y la coumermicina, las composiciones de este invento pueden contener materiales coad-

5. yuvantes o excipientes aceptables en farmacia. Pueden emplearse cómodamente coadyuvantes o excipientes tales como rellenos (por ejemplo, lactosa, fosfat cálcico), agentes desintegradores (por ejemplo, almidón de maiz), lubricantes (como talco, estearato magnésico, estearato cálcico), etc. Debe entenderse
10. plenamente que para la realización de este invento pueden usarse también otros materiales coadyuvantes de esta índole, cuya identidad y empleo son bien conocidos en la práctica.

En general, las composiciones de este invento se preparan simplemente por mezcla de N-metilglucamina con

15. coumermicina. Las cantidades de N-metilglucamina y coumermicina que han de usarse en la preparación de las composiciones aquí expuestas pueden, en general, variarse dentro de límites bastante amplios. De ordinario se usa una proporción de
20. 0,5 moles aproximadamente a 100 moles aproximadamente de N-metilglucamina por mol de coumermicina. Sin embargo, es preferible usar una proporción de unos 2 moles de N-metilglucamina a unos 25 moles de N-metilglucamina por mol de coumermicina. La mezcla en forma sólida puede encapsularse o formarse en pastillas por procedimiento convencionales. Si se
25. desean soluciones para administración oral o parenteral, la



- N-metilglucamina y la coumermicina pueden disolverse, por separado o mezcladas, en disolventes aceptables farmacéuticamente, tales como agua, glicerina, propilenglicol, alcohol u otros disolventes conocidos o mezclas de ellos, por los métodos que se conocen bien en la práctica. Asimismo pueden añadirse, si se desea, excipientes y coadyuvantes farmacéuticos. Debe entenderse que la proporción de los ingredientes activos a los coadyuvantes farmacéuticos variará considerablemente según el producto y la forma en que tenga que administrarse.
- 10.
- Las composiciones de este invento pueden contener, como ingredientes optativos, otros agentes antimicrobianos, además de la coumermicina. Tales ingredientes optativos incluyen los agentes antibióticos o antibacterianos, como las sulfonamidas, las tetraciclinas y la novobiocina. Por ejemplo pueden añadirse a las composiciones de este invento 5-metil-3-sulfanilamidoisoxazol, 3,4-dimetil-5-sulfanilamidoisoxazol, 2,4-dimetoxi-6-sulfanilamido-1,3-diacina y 4-sulfanilamido-5,6-dimetoxi-pirimidina, así como sus respectivas sales solubles, es decir, alcalinometálicos, alcalinotérreas, N-metilglucamínicas, etc. Cuando las composiciones de este invento se emplean en combinación con otro agente antimicrobiano que contenga uno o más grupos ácidos libres, se prefiere usar una cantidad de N-metilglucamina en exceso de la que ordinariamente se utiliza en ausencia de tal otro agente antimicrobiano
- 15.
- 20.
- 25.



Más específicamente, siempre que a las composiciones de coumermicina/N-metilglucamina de este invento se añade un agente antimicrobiano que contiene un grupo ácido libre o que ioniza como ácido en la gama de pH hasta 10, se prefiere agregar un

5. equivalente molar de N-metilglucamina por cada grupo ácido libre de dicho agente antimicrobiano. Sin embargo, debe reconocerse que si dicha substancia antimicrobiana, es decir, distinta de la coumermicina, se añade a la mezcla en forma soluble en agua (por ejemplo, en forma de una sal alcalinometálica tal

10. como una sal sódica, o en forma de cualquier otra sal de base, por ejemplo sal trietanolamínica o dietanolamínica de dicho agente antimicrobiano), no hay necesidad ninguna de N-metilglucamina adicional. Así pues, se prefiere añadir N-metilglucamina únicamente cuando el agente antimicrobiano distinto de la

15. coumermicina y que debe añadirse a la mezcla contiene un grupo ácido libre o está en forma que ioniza como ácido en una gama de pH hasta 10.

La mezcla de coumermicina con N-metilglucamina y otro agente antimicrobiano puede formularse por métodos

20. apropiados en las formas deseadas de dosificación oral o parenteral. Debe entenderse que las cantidades de los materiales activos y de la N-metilglucamina pueden variar ampliamente según los requerimientos del paciente.

En general, la dosis deseada puede administrarse

25. en forma de pastillas, cápsulas, supositorios, suspensiones



= 9 =

- soluciones y emulsiones. Como se ha indicado antes, las diversas formas de dosificación pueden prepararse por métodos convencionales bien conocidos en la práctica. Por ejemplo, las composiciones pueden comprimirse por métodos usuales para formar pastillas de una capa o de varias capas. Además, las preparaciones pueden producirse en forma de pastillas revestidas o envasarse en cápsulas convencionales de cáscara dura. Los métodos y las técnicas más aptas para formular las formas de dosificación apropiadas a partir de las composiciones aquí expuestas resultarán de fácil evidencia para los expertos en la materia.
- 5.
- 10.

- Las dosis orales típicas de las composiciones de este invento varían. Por ejemplo, en el caso de cápsulas que contengan 50 mg de coumermicina y 200 mg de N-metilglucamina, una dosis oral típica para un adulto es una cápsula cada 4 horas. En el caso de que la cápsula contenga 100 mg de coumermicina y 300 y 400 mg de N-metilglucamina, una dosis oral típica para un adulto será una cápsula cada 8 horas. Debe entenderse que las dosis típicas constituyen únicamente ejemplos y no limitan el alcance ni la práctica de este invento.
- 15.
- 20.

- Como se ha señalado antes, este invento atiende a proporcionar coumermicina en formas de dosificación aptas para el tratamiento antimicrobiano de las infecciones. El invento tiene particular importancia porque proporciona un método para producir cápsulas y pastillas que pueden prescribirse para
- 25.



= 10 =

la administración al paciente en su domicilio. Estas pastillas y cápsulas, a causa de la segura y consistente absorción en el torrente sanguíneo, pueden autoadministrarse sin la presencia de personal con conocimiento médicos. La eficacia de las

5. composiciones aquí expuestas se desprende de la Tabla I que sigue. En esta Tabla se comparan los niveles en sangre producidos por la administración de dosis capsulares de 250 mg de coumermicina sola y en combinación con N-metilglucamina; la N-metilglucamina se halla en las cápsulas en proporción de
10. cuatro partes en peso de N-metilglucamina por cada parte en peso de coumermicina.



TABLA I

Niveles en sangre humana

Horas después de la dosis oral (mcg/ml)

	<u>Forma de dosificación +</u>	<u>2</u>	<u>4</u>	<u>8</u>	<u>24</u>
5.	Medicamento solo		0,04	0,46	0,10
			0,02	0,29	0,08
			0,05	0,25	0,15
			0,10	0,15	0,05
		0,01	0,09	0,34	0,44
		0,11	<u>0,56</u>	<u>0,52</u>	<u>0,12</u>
10.	Promedio		0,14	0,34	0,16
<hr/>					
15.	Medicamento + N-me- tilglucanina	1,5	1,3	1,3	0,60
		1,2	2,0	3,2	0,74
		0,25	3,1	4,0	1,2
		0,66	3,1	1,3	0,40
		0,56	2,2	2,6	0,72
		1,5	<u>2,3</u>	<u>2,4</u>	<u>0,58</u>
20.	Promedio	0,94	2,4	2,5	0,71

+ Todos los pacientes recibieron un total de 250 mg por día



= 12 =

La Tabla que precede revela claramente que las cápsulas que contienen N-metilglucamina son alrededor de 700% más eficaces.

5. Para más plena comprensión de la naturaleza y los objetos de este invento, cabe referirse a los ejemplos que siguen, los cuales se dan meramente como ulteriores ilustraciones del invento y no deben entenderse en sentido limitativo.

EJEMPLO 1.

10.

En un recipiente apropiado se mezclaron íntimamente los ingredientes que se citan a continuación, en las cantidades que aquí se indican:

	<u>Ingrediente</u>	<u>Mg por cápsula</u>
	Coumermicina (sal monosódica)	50
15.	N-metilglucamina	200
	Lactosa	140
	Talco	85
	Almidón de maíz	45

20. Los ingredientes anteriores se molieron conjuntamente en un mortero, hasta uniformidad, y luego se envasaron en una cápsula de gclatina. La administración oral de cápsulas de gelatina así producidas produjo una absorción uniforme y niveles en sangre eficaces.



EJEMPLO 2.

- En este ejemplo se produjeron, por el procedimiento del ejemplo 1, cápsulas de gelatina, utilizando, con una sola excepción, los mismos ingredientes y las mismas cantidades que se emplearon en el ejemplo 1. La citada excepción residió en el uso del ácido libre de coumermicina en lugar de la sal monosódica. Las cápsulas así producidas resultaron equivalentes en potencia a las cápsulas preparadas en el ejemplo 1.

10. EJEMPLO 3.

- A. En este ejemplo se produjeron cápsulas de gelatina por el procedimiento del ejemplo 1, utilizando, con una sola excepción, los mismos ingredientes y las mismas cantidades de cada uno que se emplearon en el ejemplo 1. La citada excepción residió en el uso de la sal magnésica de coumermicina en lugar de la sal monosódica de coumermicina.

15. B. En este ejemplo se produjeron cápsulas de gelatina por el procedimiento del ejemplo 1, utilizando, con una sola excepción, los mismos ingredientes y las mismas cantidades de cada uno que se emplearon en el ejemplo 1. La citada excepción residió en el uso de la sal cálcica de coumermicina en lugar de la sal monosódica.

20. C. En este ejemplo se produjeron cápsulas de gela-



tina por el procedimiento del ejemplo 1, utilizando, con una sola excepción, los mismos ingredientes y las mismas cantidades de cada uno que se emplearon en el ejemplo 1. La citada excepción residió en el uso de sal aluminica de coumermicina en lugar de sal monosódica.

5.

En cada uno de los apartados A, B y C de este ejemplo, las cápsulas así producidas resultaron equivalentes en potencia a las cápsulas preparadas en el ejemplo 1.

EJEMPLO 4.

10. En un recipiente adecuado se mezclaron los ingredientes que se citan a continuación, en las cantidades que aquí se indican:

	<u>Ingredientes</u>	<u>Mg por cápsula</u>
	Coumermicina	25
15.	N-metilglucamina	250
	Sulfadimetoxina	200
	Lactosa	150
	Tajco	100
	Almidón de maíz	50

20. Se molieron conjuntamente los ingredientes anteriores en un mortero, hasta uniformidad, y luego se envasaron en una cápsula de gelatina.



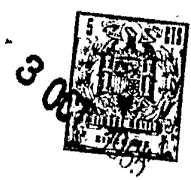
EJEMPLO 5.

Preparación de inyectables:

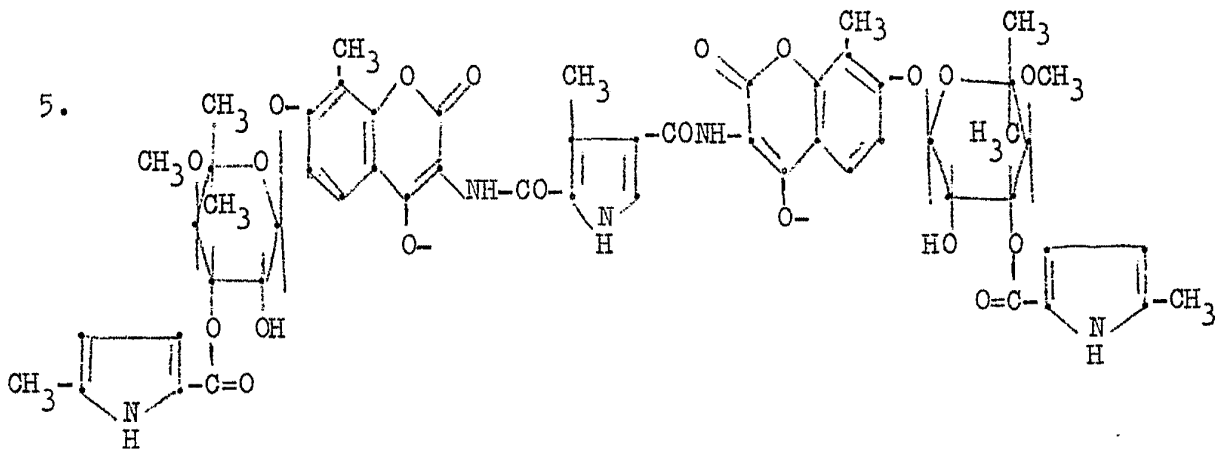
Se suspendieron en 5 cc de agua y 2 cc de alcohol etílico 1,1 gramos de ácido libre de coumermicina (aproximadamente 1 milimol). A esta suspensión se agregaron, agitando, 300 mg de N-metilglucamina (2 milimoles). Se produjo una disolución completa y el pH resultó ser de 9,2. Se ajustó el volumen a 20 cc con empleo de agua destilada, se filtró la solución en un filtro de porcelana y se repartió el filtrado en ampollas estériles, introduciendo 2 cc por ampolla. Las ampollas se sometieron a secado por congelación, para obtener un sólido blanco.

Las ampollas así preparadas manifiestan excelente estabilidad física, química y antibiótica por unos 3 meses a 45°C y por un año aproximadamente a la temperatura ambiente.

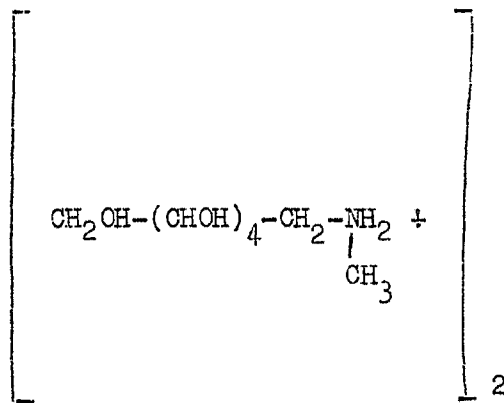
(a) El sólido blanco así producido contenía la sal N-metilglucamínica de coumermicina, que, a diferencia del ácido libre de coumermicina, se disuelve por completo y con facilidad en alcohol etílico y alcohol metílico y manifiesta excelente solubilidad en agua. El producto funde en la escala de 180 a 190°C. Ensayos de ampollas de 22 cc del producto indicaron una potencia microbiológica equivalente a la de la sal. Esta potencia se mantiene constante después de guardar las ampollas durante 3 meses a 45°C, lo que indica excelente esta-



bilidad del material al almacenamiento acelerado. La sal N-metilglucamínica de coumermicina así producida tiene la fórmula siguiente:



10.



15. (b) Las ampollas que contenían el producto sólido blanco



= 17 =

- resultaron aptas para administración parenteral cuando se reconstituyó el contenido utilizando agua, o agua con 10 a 20% de alcohol etílico, o 10% de alcohol etílico con 20% de propilenglicol en agua, como disolvente reconstitutivo. La solución
5. así preparada se utilizó tanto para administración endovenosa como intramuscular y resultó bien tolerada en la administración.

EJEMPLO 6.

Preparación de inyectables (sal sódica de coumermicina):

- En 1 cc de agua destilada al que se habían añadido
10. 0,22 cc de alcohol etílico anhidro se suspendieron 110 mg de la sal monosódica de coumermicina (que incluye alrededor de 5 a 7% de agua de hidratación). El pH de esta suspensión resultó ser de 7,3. Se añadieron 10 mg de N-metilglucamina y se agitó (el pH, en este punto, resultó ser de 8,6). Luego
15. se agregó despacio y agitando solución 1-n de hidróxido sódico, hasta pH de 9,2-9,3 aproximadamente, y en este punto la composición quedó completamente disuelta. Se agregó a continuación agua destilada suficientes para ajustar el volumen a 2,0 cc, se esterilizó la solución con filtración bacteriológica, se la
20. envasó asépticamente en una ampolla esteril y se secó por congelación (liofilización). Las ampollas así preparadas manifestaron excelente estabilidad física, química y antibiótica



por unos tres meses a 45°C y por un año aproximadamente a la temperatura ambiente.

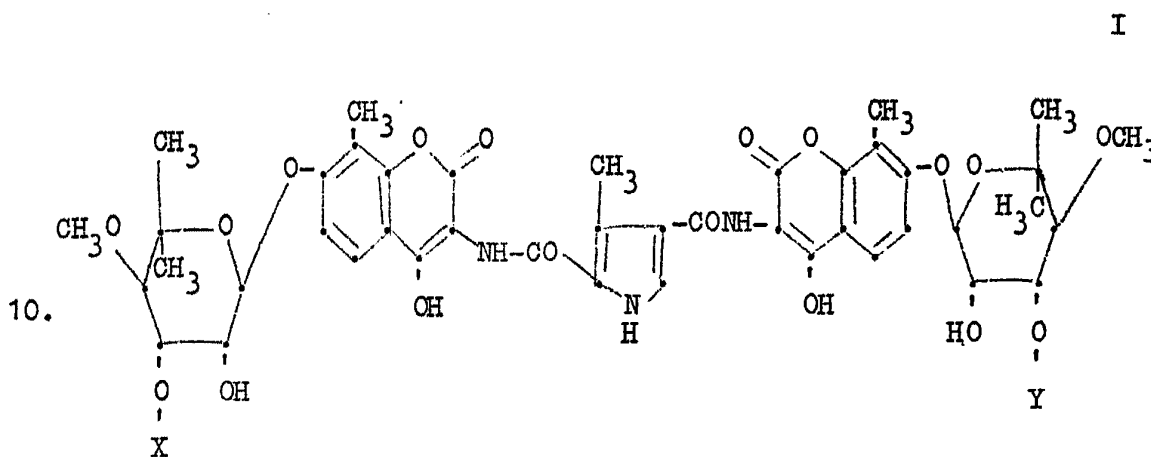
- Una ampolla de composición liofilizada así preparada se reconstituyó por adición de 2 cc de un diluyente que contenía
5. 10% de alcohol etílico, 20% de propilenglicol y 1% de alcohol bencílico en agua destilada. La solución reconstituída mostró un pH de 9,2 y excelente estabilidad al ser medida la potencia antimicrobiana al cabo de una semana a la temperatura ambiente en solución. La administración por vía intramuscular o endovenosa produjo excelentes niveles en sangre de coumermicina,
 10. tanto en los animales como en el hombre, con un mínimo de irritación tisular local detectable.



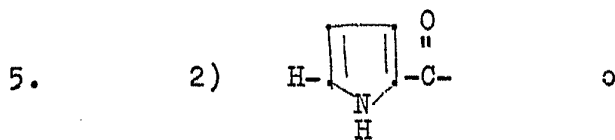
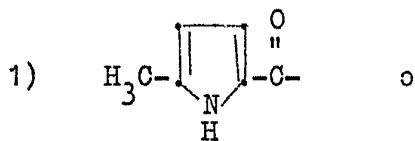
N O T A

Descrito el objeto de la invención, se declara nuevas las siguientes reivindicaciones, con prioridad estadounidense nº 492.927 del 4 de octubre de 1965:

5. 1. Un procedimiento para componer composiciones terapéuticas, caracterizado porque comprende asociar, por el orden que se desee, un compuesto de la fórmula



en la que X e Y son cada una



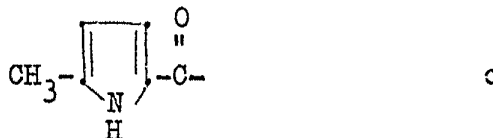
3) hidrógeno,

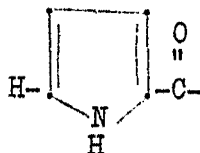
o una sal suya, con una base medicinalmente aceptable;

10. N-metilglucamina; y vehículos atóxicos, inertes y terapéutica-
mente compatibles, sólidos o líquidos, de los que se usan
corrientemente en tales preparados, y/o excipientes; y, si se
desea, una sulfonamida.

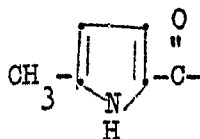
2. Un procedimiento según la reivindicación 1, en
el que X e Y con cada una

15.





3. Un procedimiento según la reivindicación 2,
5. en el que X e Y son ambas

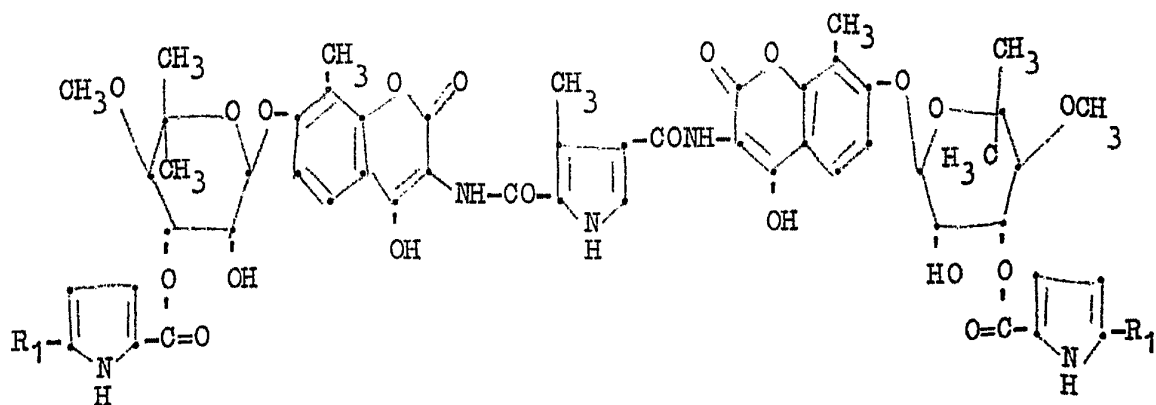


10. 4. Un procedimiento según cualquiera de las
reivindicaciones 1 a 3, en el que el compuesto de la fórmula I se asocia con N-metilglucanina, con formación de una sal.

15. 5. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que el compuesto de la fórmula I, o una sal suya con una base medicinalmente aceptable, se asocia con N-metilglucanina, con formación de una mezcla.



6. Un procedimiento según la reivindicación 5, en el que la sal del compuesto de la fórmula I es una sal alcalinometálica.
7. Un procedimiento según la reivindicación 6, en el que la sal alcalinometalica es la sal sódica.
8. Un procedimiento según la reivindicación 5, en el que la sal del compuesto de la fórmula I es una sal alcalinotérrea.
9. Un procedimiento según la reivindicación 5, en el que la sal del compuesto de la fórmula I es la sal de aluminio, de zinc o de magnesio.
10. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que la sulfonamida es la sulfadimetoxina.
11. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en el que los ingredientes activos se añaden en forma de dosificación unitaria.



5.

en la que R_1 y R_2 tienen el mismo significado expuesto antes.

13. Un procedimiento según la reivindicación 12, en el que los símbolos R_1 y R_2 son cada uno metilo.

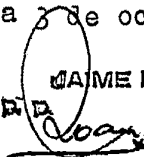
14. Un procedimiento para componer composiciones terapéuticas.

10.

Según se describe y reivindica en la presente memoria que consta de 24 hojas, foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a 3 de octubre de 1966

p.a.


 JAIME ISERN
 Firmado: JOSE RODRIGUEZ