

23.107



340956

memoria descriptiva

340956

CLASE DE
REGISTRO

PATENTE DE INVENCION

NOMBRE Y
NACIONA-
LIDAD DEL
SOLICITANTE

r.s. Koninklijke Nederlandsche Gust-en Spiritusfabriek
N.V.
-sociedad holandesa-

RESIDENCIA
Y DOMICILIO

D E L F T -Holanda-

OBJETO

-Procedimiento para la preparación de soluciones esta-
bles de oxitetraciclina en agua adecuadas para admis-
nistración parenteral, peroral y local.-

Bat.-



340956

1

1 El invento se refiere a la preparación de soluciones estables de oxitetraciclina, que son particularmente adecuadas para administración parenteral de este antibiótico terapéuticamente importante, pero puede hacerse también adecuada para otros métodos terapéuticos de administración.

5 La oxitetraciclina es conocida por ser poco soluble en agua. Las sales de este compuesto con ácidos minerales, en efecto, son mucho más solubles pero al pH prevalente de tales soluciones de sal (pH = 2,0 - 3,0) estas soluciones acuosas no son suficientemente estables y por ello no son muy adecuadas para la preparación de fluidos de inyección con buenas cualidades de conservación. Además la inyección intramuscular de tales soluciones es muy dolorosa y frecuentemente va unida a la ocurrencia de considerables reacciones necróticas en el lugar de la inyección. Se han hecho intentos para enmascarar la ocurrencia de dolor en alguna extensión por la adición de un anestésico local. Sin embargo, estas soluciones no se usan mucho por razón de las arriba mencionadas serias desventajas.

15 Además se sabe que la solubilidad de los derivados de tetraciclina puede incrementarse considerablemente por la presencia adicional de iones de calcio o magnesio, como resultado de lo cual se forman complejos más fácilmente solubles. Sin embargo, la solubilidad de estos complejos es todavía totalmente insuficiente y no ha sido posible preparar complejos solubles en agua con sales de Mg- o Ca de concentración y estabilidad suficientemente altas y a un pH fisiológicamente adecuado, que pudieran servir como flui-

30



340956

2

1 dos de inyección.

Esto puede conseguirse ampliamente, en efecto, si en lugar de agua se usa un disolvente sustancialmente orgánico, por ejemplo, glicol de propileno o una solución
5 concentrada de ciertas carbonamidas, tales como dimetil-acetamida o β -hidroxietillactamida.

Las inyecciones con estas altas concentraciones de disolvente orgánico, sin embargo, como consecuencia de su marcado carácter hipertónico, también causan dolor en
10 el lugar de la inyección, aun aparte del hecho bastante indeseado de tener que inyectarse grandes cantidades de tales compuestos orgánicos no fisiológicos.

También se han hecho intentos para preparar compuestos solubles en agua satisfaciendo los requisitos de una
15 buena composición de inyección, haciendo reaccionar tetraciclina (o sus derivados) con formaldehído y ciertos compuestos amino, tales como dialquilamina, piperacina, morfina, piperidina y amino ácidos, tales como lisina. Estas así llamadas bases de Mannich son efectivamente solubles con
20 facilidad en agua, pero frecuentemente no muy estables, de modo que en el caso de almacenaje prolongado, existe riesgo de que la tetraciclina pobremente soluble (o su derivado) se precipite de nuevo. Además, estos compuestos, que realmente deben considerarse como nuevos productos terapéuticos,
25 con propiedades, que no son de ningún modo idénticas a las del sus productos de partida, por ejemplo, los antibióticos de tetraciclina, como tales, tienen que prepararse especialmente para este propósito.

El invento se refiere a la preparación de solu-

30



340956

3

1 ciones acuosas concentradas, estables de oxitetraciclina,
que son especialmente adecuadas para administración paren-
teral de este antibiótico. El invento se refiere en parti-
cular a soluciones de oxitetraciclina adecuadas para uso
5 intramuscular o intravenoso. Las soluciones obtenidas por
la aplicación del invento son extremadamente estables y
son sustancialmente soluciones acuosas en cuanto a su com-
posición. Además de los propósitos arriba mencionados,
las mismas también son adecuadas, o pueden hacerse adecua-
10 das, para otros métodos terapéuticos de administración,
tales como un jarabe para administración peroral, por ejem-
plo, en pediatría, y una solución o jalea para administra-
ción intramamaria en práctica veterinaria, por ejemplo.

La inyección intramuscular de dosis terapéuticas
15 de estas soluciones no causa dolor en el lugar de la in-
yección, de modo que es supérflua la adición de un anesté-
sico local. Además, se alcanza brevemente después de la
inyección un nivel muy alto de tetraciclina en la sangre.

Las soluciones según el invento son obtenidas
20 suspendiendo o disolviendo oxitetraciclina, bien sea como
una base o como una sal, en agua, en que se ha disuelto
una cantidad dada de polivinil-pirrolidona y a la que se
ha añadido una cantidad adecuada de un compuesto de mag-
nesio, por ejemplo, el cloruro o el óxido, y ajustando sub-
25 siguientemente el pH del líquido a un valor entre 8,0 y
9,5 preferentemente entre 8,5 y 9,0, con la ayuda de una
base fisiológicamente inocua, inorgánica u orgánica. Son
bases adecuadas para esto, por ejemplo, hidróxido de sodio,
amoníaco, etanol-amina, etileno-diamina, etc.



340956

4

1 Dependiendo de las concentraciones elegidas de
oxitetraciclina, polivinil-pirrolidona y compuesto de mag-
nesio, las soluciones obtenidas son perfectamente claras.
Incluso diluciones de tales soluciones con agua o suero
5 permanecen claras, de modo que estas soluciones son también
eminentemente adecuadas para administración intravenosa de
este antibiótico. Es fácilmente posible, cuando se aplica
este invento, preparar soluciones de este antibiótico en
concentraciones de, por ejemplo, 7,5 a 15%, es decir el ré-
10 gimen de concentración, que es particularmente adecuado pa-
ra aplicación médica.

 La polivinil-pirrolidona, que es conocida para
ser usada, entre otras cosas, como expansionador de plasma
de sangre y como tal es medicalmente aceptable, aun cuando
15 se administre en grandes cantidades, es un producto de con-
densación con un peso molecular medio, que puede variar en-
tre alrededor de 10,000 y 1.000.000. La polivinil-pirroli-
dona de alto valor molecular, así como de bajo valor molecular,
exhibe el efecto inesperadamente fuerte mejorador de la solu-
20 bilidad. En vista de la más alta viscosidad de soluciones
del producto de alto valor molecular, se da preferencia al
uso de polivinil-pirrolidona de bajo valor molecular, es de-
cir con un peso molecular de 10.000 a 60.000. Para las so-
luciones según el invento preferentemente se hace uso de po-
25 livinil-pirrolidona con un peso molecular medio de 10.000 a
12.000 (valor K = 17). Las soluciones de 10 a 15% de este
producto en agua no incrementan la viscosidad apreciable-
mente, una propiedad, que debe considerarse como particular-
mente favorable para fluidos de inyección.

30 Por razón del peso molecular todavía bastante al-



1951

5

340956

1 to, la polivinil-pirrolidona tampoco afecta gravemente a la isotonicidad del fluido de inyección.

5 Es posible preparar soluciones según el invento con 7,5 a 25% de polivinil-pirrolidona; empleándose preferentemente de 10 a 15% de polivinil-pirrolidona.

10 Para la producción de soluciones según el invento es esencial una cantidad dada de un compuesto de magnesio, preferentemente el cloruro o el óxido. La cantidad, que debe usarse, es una proporción dada respecto a la concentración de oxitetraciclina y preferentemente alcanza a alrededor de 1 a 1,5 moles de compuesto de magnesio por 1 mol de oxitetraciclina. Si debe asegurarse una estabilidad prolongada de las soluciones, además también es favorable cuando, después de haber llenado pequeños frascos o ampollas con las soluciones según el invento, el aire por encima del fluido se reemplaza por un gas inerte, preferentemente por nitrógeno.

15 La estabilidad también se favorece por la adición a las soluciones de cantidades comparativamente pequeñas de una sustancia reductora tal como metadisulfito de sodio, sulfito de sodio o sulfoxilato de sodio formaldehído.

20 En contraste a muchas otras formas de inyección de oxitetraciclina, la inyección intramuscular de una dosis médicamente justificada de este antibiótico en la nueva forma para la administración, no causa ninguna apreciable reacción de dolor o necrosis en el lugar de la inyección.

25 Las soluciones según el invento también pueden hacerse adecuadas para administración peroral (por ejem-

30



1 plo, en pediatría), de una manera muy eficaz por la adición de correctores de sabor y color.

Las soluciones según el invento también pueden hacerse adecuadas, por ejemplo, para administración intramaria en la práctica veterinaria por adición de un agente espesador inocuo.

Ejemplo I

10 En 82,5 ml de agua destilada, estéril, libre de pirógeno, se disuelven 0,5 g de sulfoxilato de sodio formaldehído y 15 g de polivinilpirrolidona (valor K = 17). Subsiguientemente se suspende en esta solución 0,5 g de óxido de magnesio. Después se añaden 5,5 g de hidrocioruro de oxitetraciclina a la suspensión así obtenida, y el pH se
15 ajusta a 8,5 hasta 9,0 con la ayuda de etanolamina, como resultado de lo cual se obtiene una solución clara, conteniendo 50 mg de oxitetraciclina por ml. Esta solución se esteriliza por medio de filtración a través de un filtro de amianto esterilizante y adsorbente de pirógenos y sub-
20 siguientemente se distribuye entre adecuados frascos o ampollas de inyección.

Ejemplo II

En 84 ml de agua destilada, estéril y libre de pirógeno se disuelven 0,5 g de sulfoxilato de sodio formaldehído y 7,5 g de polivinilpirrolidona (valor K = 25).
25 Subsiguientemente se suspende en esta solución 0,5 g de óxido de magnesio. Después se añade a la suspensión así obtenida, 5,5 g de hidrocioruro de oxitetraciclina, y el pH se ajusta entre 8,5 a 9,0 con la ayuda de 10% de amoní-
30 aco.

340956



7

1 co, como resultado de lo cual se obtiene una solución clara,
que contiene 50 mg de oxitetraciclina por ml. Esta solución
se esteriliza y distribuye finalmente en botellas o ampo-
llas como se describe en el Ejemplo I.

5 Ejemplo III

En 83 ml de agua destilada, estéril y libre de
pirógeno se disuelven 0,5 g de sulfoxilato de sodio formal-
dehído y 15 g de polivinilpirrolidona (valor K = 17). Sub-
siguientemente se suspende en esta solución 0,83 g de óxi-
do de magnesio, después de lo cual se añade 9,2 g de hidro-
cloruro de oxitetraciclina, y el pH se ajusta entre 8,5 a
9,0 con la ayuda de etileno-diamina. La solución así obte-
nida entonces contiene aproximadamente 83 mg de oxi-tetra-
ciclina por ml. La solución es esterilizada y distribuida
en botellas o ampollas, como se describe en el Ejemplo I.

15 Ejemplo IV

En 80 ml de agua destilada, estéril y libre de
pirógeno se disuelven sucesivamente 0,5 g de sulfoxilato
de sodio formaldehído, 15 g de polivinil-pirrolidona (va-
lor K = 17), 2,5 g de cloruro de magnesio 6 aq., y 5,5 g
de hidrocioruro de oxitetraciclina. Subsiguientemente el
pH de esta solución se ajusta a 8,5 hasta 9,0 con la ayuda
de etanolamina, como resultado de lo cual se forma una so-
lución clara conteniendo 50 mg de oxitetraciclina por ml.
Esta solución se esteriliza y distribuye en frascos o ampollas
como se describe en el Ejemplo I.

25 Ejemplo V

En 80 ml de agua destilada, estéril y libre de

30



1 pirógeno se disuelven 0,5 g de sulfoxilato de sodio formal-
dehído, 15 g de polivinil-pirrolidona (valor K = 17) y
2,5 g de cloruro de magnesio 6 aq. A esta solución se aña-
den 5,5 g de dihidrato de oxitetraciclina, y el pH se ajusta
5 ta entre 8,5 a 9,0 con la ayuda de etanolamina, como resul-
tado de lo cual se obtiene una solución clara conteniendo
50 mg de oxitetraciclina por ml. Esta solución finalmente
puede ser esterilizada y distribuida en frascos o ampollas
como se describe en el Ejemplo I.

10 Ejemplo VI

En 78 ml de agua destilada, estéril y libre de
pirógeno se disuelve 0,5 g de sulfoxilato de sodio formal-
dehído y 15 g de polivinilpirrolidona (vapor K = 17) des-
pués de lo cual se suspende 0,5 g de óxido de magnesio en
15 esta solución. En la suspensión así obtenida se disuelve
subsiguientemente 5,5 g de hidrocloreuro de oxitetraciclina,
y el pH se ajusta entre 8,5 a 9,0 con la ayuda de amoníaco
al 10%. La solución clara así obtenida, que contiene 50 mg
de oxitetraciclina por ml, finalmente se esteriliza y dis-
tribuye en frascos o ampollas, como se describe en el
20 ejemplo I.

Ejemplo VII

En 86 ml de agua destilada, estéril y libre de
25 pirógeno se disuelve 0,5 g de sulfoxilato de sodio formal-
dehído y 10 g de polivinilpirrolidona (valor K = 17). En
esta solución se suspende subsiguientemente 0,5 g de óxido
de magnesio, después de lo cual se añaden 6,0 g de citrato

30

340956



9

1 de oxitetraciclina. Finalmente el pH se ajusta entre 8,5
y 9,0 con la ayuda de etanolamina, como resultado de lo
cual se forma una solución clara conteniendo 50 mg. de oxi-
tetraciclina por ml. Esta solución se esteriliza y distri-
buye en frascos o ampollas como se describe en el Ejemplo I.

5 Ejemplo VIII

En 55 ml de agua se disuelven sucesivamente las
siguientes sustancias:

- 0,09 g de metil p-hidroxibenzoato
- 10 0,01 g de propil p-hidroxibenzoato
- 0,5 g de sulfito de sodio 7 aq.
- 1,6 g de sulfato de magnesio 7 aq.
- 10 g de polivil-pirrolidona (valor K = 30)
- 1 g de ciclamato de sodio
- 15 40 g de azúcar cristalizada
- 2,75 g de hidrocioruro de oxitetraciclina.

Subsiguientemente el pH del líquido se ajusta en-
tre 8,5 y 9,0 con la ayuda de amóniaco, y el volumen se su-
plementa con agua a 100 ml si es necesario.

20 De esta manera se obtiene una solución con un
buen sabor, que contiene 25 mg de oxitetraciclina por ml y
es adecuada para administración peroral.

Ejemplo IX

25 En 40 ml de agua se disuelven sucesivamente las
siguientes sustancias:

- 0,09 g de metil p-hidroxibenzoato
- 0,01 g de propil p-hidroxibenzoato
- 0,2 g de bisulfito de sodio
- 1 g de ciclamato de sodio



340956

10

- 1 25 g de polivinil-pirrolidona (valor K = 17)
 40 g de azúcar cristalizada
 10 g de glicerina
 2,8 g de fosfato de oxitetraciclina

5 El líquido se mezcla subsiguientemente con 0,25 g de óxido de magnesio, y el pH se ajusta entre 8,5 y 9,0 con la ayuda de hidróxido sódico 4 N, después de lo cual, si es necesario, el volumen se lleva a 100 ml con agua.

10 De esta manera se obtiene una solución con un buen sabor, que contiene 25 mg de oxitetraciclina por ml y es adecuada para administración peroral.

Ejemplo X

15 En 73 ml de agua destilada, estéril y libre de pirógeno, se disuelve 0,5 g de sulfoxilato de sodio formaldehído y 15 g de polivánil-pirrolidona (valor K = 17). En esta solución se suspenden después 1,5 g de óxido de magnesio, después de lo cual se añaden 16,5 g de hidroclo-
20 ruro de oxitetraciclina. El pH del líquido se ajusta subsiguientemente entre 8,5 y 9,0 con la ayuda de etanolamina, como resultado de lo cual se obtiene un líquido claro, viscoso, que contiene aproximadamente 150 mg de oxi-
25 ciclina por ml y es adecuado, por ejemplo, para adminis-
 tración intramamaria con el fin de combatir la mastitis.

25 N o t a

Este registro consta de las siguientes reivindicaciones:



340956

1
5
10
15
20
25

1.- Procedimiento para la preparación de soluciones acuosas de oxitetraciclina adecuadas para administración parenteral, peroral y local, caracterizado porque se suspende o disuelve oxitetraciclina, bien sea como una sal o como una base, en agua conteniendo polivinil-pirrolidona, añadiéndose una cantidad adecuada de un compuesto de magnesio y ajustando la solución a un pH en el alcance desde 8,0 a 9,5.

2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se emplea polivinil-pirrolidona con un peso molecular medio entre alrededor de 10.000 y 60.000.

3.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 ó 2, caracterizado porque se utilizan concentraciones de polivinil-pirrolidona de 7,5 a 25%.

4.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 - 3, caracterizado porque se utilizan para el compuesto de magnesio las sales o el óxido de magnesio.

5.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 - 4, caracterizado porque las soluciones obtenidas son esterilizadas por filtración e introducidas en frascos o ampollas de inyección.

6.- Procedimiento para la preparación de soluciones estables de oxitetraciclina en agua adecuadas para administración parenteral, peroral y local.

Según se describe y reivindica en esta memoria descriptiva.

SIGUE a la otra hoja.....

340956



12

1

La cual consta de doce hojas de texto, foliadas
y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a 24 Mayo 2967
CARLOS ROEB

5

10

15

20

25

Bat.-