

342229

23



MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de concesión de una

PATENTE DE INVENCION

SOLICITANTE: ABBOTT LABORATORIES

RESIDENCIA: 14th Street & Sheridan Road, NORTH

CHICAGO, Illinois, Estados Unidos.

ENUNCIADO: "UN METODO PARA ESTABILIZAR UNA SOLU

CION DE ERITROMICINA BASE LIBRE"

Prioridad: Patente estadounidense n.º 562.107 del 1-7-66



342229

1 Esta invención se relaciona con las mezclas esta-
bles que contienen una solución eritromicina base libre y un
aceite cuyo índice de yodo es 42 ó menos. Particularmente,
esta invención se refiere a preparaciones farmacéuticas para
5 controlar mastitis en el ganado vacuno.

El grado de no saturación de un aceite se puede
determinar por la cantidad de halógeno que se fija en los do-
bles enlaces. La cantidad de halógeno añadido expresada en
términos de yodo por 100 gramos de aceite se conoce como índi-
10 ce de yodo.

En esta Memoria descriptiva el término "aceite"
incluye ésteres de ácidos grasos que tienen de 8 a 18 átomos
de carbono, especialmente ácidos cáprico, caprílico y láurico
esterificados con glicerina; un éster de ácido graso que tie-
15 ne de 8 a 18 átomos de carbono y un alcohol graso que tiene
de 8 a 18 átomos de carbono ; éteres grasos producidos por la
condensación de alcoholes grasos que tienen de 8 a 18 átomos
de carbono; y monoglicéridos acetilados que tienen de 8 a 18
átomos de carbono en la mitad grasa.

20 Se describe un método para estabilizar una solu-
ción de eritromicina base libre, que comprende el proceso de
mezclar eritromicina base libre con un aceite de aproximada-
mente 8 a 18 átomos de carbono en cada mitad grasa de dicho
aceite el cual tiene un índice de yodo no superior a 42 aproxi-
25 madamente; y el proceso de solución de la eritromicina ba-
se libre en dicho aceite.

Mastitis es una enfermedad caracterizada por la
inflamación de las glándulas mamarias en animales bovinos.
Esta enfermedad es generalmente causada por infección con
30 varios organismos, streptococos y stafilococos y que, si no es



342229

1 controlada, ocasionará una importante reducción en la produ-
ción de leche. Anteriormente,, el tratamiento consistía en
combatir las infecciones con antibióticos que se aplicaban
por diferentes vias de administración. La penicilina ha sido
5 usada ordinariamente, pero el periodo prolongado durante el
cual los residuos del antibiótico se encontraban en la leche
constituyó una de las desventajas en el uso de la penicilina
y otros antibióticos corrientes. Evidentemente, lo que se
necesita es un antibiótico capaz de controlar la infección
10 que causa mastitis, pero que permanece durante un corto perio-
do de tiempo como residuo en la leche. Además, como el gana-
do vacuno tiene que ser ordeñado regularmente, la leche que
lleva un residuo del antibiótico se considera inadecuada para
fines alimenticios, así es que hay que desecharla.

15 Asombrosamente, eritromicina base libre incorpora-
da en un vehículo oleoso desaparece de la leche en un plazo
muy corto, tan corto como 24 horas en comparación con 72 ho-
ras en el caso de otros antibióticos. Desafortunadamente la
Eritromicina base libre, es inestable en estos aceites como
20 el de cacahuete o de sésamo empleados como vehículos de anti-
bióticos, y especialmente como vehículos para preparados que
se administran por infusión intramamaria para combatir la in-
fección que produce mastitis.

25 Cuando la eritromicina base libre se disuelve en
un aceite que tiene un índice de yodo de 42 ó menos, se ha vis-
to que la misma es química y físicamente estable.

Mientras que una persona experta en el arte sabe
que muchos aceites de este tipo son de origen natural, tam-
bién es verdad que la modificación, refinamiento y purifica-
30 ción comercial alteran en cierto grado la composición natural.

342229

28



1 Por ejemplo, se cree generalmente que el aceite de coco, que
se puede obtener en estado natural en varios grados dependien
do del tipo de extracción, es principalmente el éster láuri-
co de glicerina. Sin embargo, la composición actual del acei
5 te de coco puede variar considerablemente dependiendo de -
otras mitades de ácidos grasos existentes y de la modifica-
ción de cualquier estado no saturado por hidrogenación. Mien
tras que las partes de ácido graso o alcohol presente no ten-
gan un grado de insaturación suficiente para elevar el indico
10 de yodo de la mezola a un valor superior de 42, el aceite es
satisfactorio.

Un ejemplo de un diglicérido de ácido graso sub-
stancialmente saturado y satisfactorio, que se usa en esta
fórmula para estabilizar la eritromicina base, se vende bajo
15 la marca de fábrica NEOBEE M-20. Otros aceites satisfacto-
rios incluyen los aceites de coco en estado natural; aceite
de coco hídrogenado; triglicéridos de ácidos grasos substan-
cialmente saturados como por ejemplo NEOBEE M-5; ésteres de
ácidos grasos substancialmente saturados con alcoholes grasos
20 substancialmente saturados, como por ejemplo CETIOL A; mono-
glicéridos acetilados, como MYVACET 9-40; y productos de con-
densación del tipo éter de alcoholes grasos substancialmente
saturados, como por ejemplo EUTANOL G.

En la tabla I de abajo se indica la estabilidad
25 de eritromicina base libre disuelta en varios aceites a la
temperatura ambiente (20°C) La estabilidad se expresa en
tanto por ciento de la actividad teórica, la concentración
siendo igual a 16,7 mg. de eritromicina base libre/ml. de so-
lución.

30 =====
=====

342229

TABLA 1

VEHICULOS DE ACEITE E INDICES DE YODO

342229

INDICE DE YODO	>88	>88	60	<1	2	<2	40	10	42
ACEITE	CACAHUETE	CACAHUETE	NEOBEE M 10	MYGLIOL 812	NEOBEE M-5	ACEITE DE COCO A	CENIOL G	EUTANOL	NEOBEE MIVACET 9-40
TIEMPO (SEMANAS)	0	106%	98%	105%	109%	104%	104%	102%	106,5%
	4	92	--	102	109	95	110	103	100,6
	12	---	86	99	110	101	108	95	94,0

Los resultados arriba expresados que se refieren a éstos ensayos tienen una precisión de $\pm 10\%$.

342229

TABLA 1

VEHICULOS DE ACEITE E INDICES DE Y

INDICE DE YODO	>88	.88	60	<1	2	<10
ACEITE	CACAHUETE	CACAHUETE	NEOBEE M 10	MYGLYOL 812	NEOBEE M-5	ACEITE DE CO
TIEMPO(SEMANAS)						
0	106%	98%	95%	103%	109%	104%
4	92	--	56	102	109	95
12	---	86	--	99	110	101

Los resultados arriba expresados que se refieren a éstos
± 10%.

2229

TABLA 1

VEHICULOS DE ACEITE E INDICES DE YODO

342229



JUN 1967

1967

	88	60	1	2	10	2	10	10	42
CACAHUETE	NEOBEE M 10	MYGLYOL 812	NEOBEE M-5	ACEITE DE COCO	CETIOL A	EUTANOL G	NEOBEE O	MYVACET	9-40
	98%	95%	103%	109%	104%	104%	102%	102%	106,5%
	--	56	102	109	95	110	103	95	100,6
	86	--	99	110	101	108	95	102	94,0

arriba expresados que se refieren a éstos ensayos tienen una precisión de

342229₂₃



1 La concentración de eritromicina base libre en el
aceite puede variar desde la cantidad minima capaz de comba-
tir la infección hasta la cantidad a la que la solución es sa-
turada con eritromicina base libre. Una concentración adecua-
5 da oscila entre unos 10 a 200 mg. de eritromicina base libre/
ml. de solución.

Aunque las soluciones de ésta invención por ser
escasamente no saturadas no son susceptibles a un grado eleva-
do de oxidación, se pueden incluir antioxidantes en la fórmu-
10 la para impedir cualquier rancidez ú otras reacciones quími-
cas perjudiciales.

Una fórmula de preferencia especial que ha sido
empleada con buenos resultados en los estudios de irritación
de eliminación con la leche y de eficacia es:

15 Eritromicina Base Libre 300,00 mg.
 Hidroxianisol Butilado 0,45 mg.
 Hidroxitolueno Butilado 0,45 mg.
 Añadase una cantidad suficiente de Neobee M-5
 para obtener 6,00 ml. de solución.

20 Para ilustrar la manera de eliminación con la le-
che de ésta fórmula, en todos los pezones de seis vacas le-
cheras se infundió la solución después de cada uno de los -
tres sucesivos ordeños efectuados cada 12 horas. La leche de
los pezones de cada animal fué reunida y se tomó una parte
25 alicuota para el ensayo de eritromicina. Concentraciones al-
tas de eritromicina fueron encontradas en todas las muestras
de leche durante el periodo de infusión. La sensibilidad del
método analítico para determinar eritromicina es 0,02 ppm.
Veinticuatro horas después de la infusión no se encontraron
30 cantidades apreciables de eritromicina en las muestras de le-
che. De este modo se ha demostrado que el periodo en que di-

342229³



1 cho preparado se elimina con la leche es de 24 horas.

Para ilustrar la eficacia de ésta fórmula en las vacas que tienen infecciones de glándulas mamarias causadas por Streptococcus agalactiae y Staphylococcus aureus, estos resultados han sido obtenidos en cuatro vacas lecheras se describen a continuación. La vaca A albergaba el Staphylococcus aureus (coagulasa 4) en los pezones posterior izquierdo, posterior derecho y anterior derecho. La vaca B tenía el pezón anterior izquierdo infectado con el Staphylococcus aureus.
10 La vaca C albergaba el Streptococcus agalactiae (hemolítico e inulina) en el pezón anterior izquierdo. La vaca D tenía los pezones anterior derecho, posterior izquierdo y posterior derecho infectados con el Staphylococcus aureus.

Los pezones que se saben infectados se infundieron tres veces en intervalos de aproximadamente 12 horas. Seis días después de la última infusión, se tomaron muestras bacteriológicas. Se ha visto entonces que todos los pezones estaban libres de Staphylococcus aureus y Streptococcus agalactiae. Veinte días después de la infusión final, aun cuando el
20 pezón posterior derecho de la Vaca A se encontraba otra vez infectado con el Staphylococcus aureus (coagulasa +) todos los pezones de las vacas B, C y D no albergaban ni el Staphylococcus aureus ni Streptococcus agalactiae.

Durante la preparación de las fórmulas de ésta invención, el vehículo oleoso seleccionado se mezcla con la cantidad deseada de la eritromicina base libre. Eritromicina base libre es bastante soluble en los aceites de ésta invención y se disuelve con facilidad. Otra ventaja de poder disolver el medicamento en el vehículo oleoso es que después de preparar ésta mezcla, ella se puede filtrar para liberarla de bac-
30

342229²³



1 terias y obtener así un preparado esencialmente estéril. Es-
to, desde luego, no puede hacerse con suspensiones o emulsio-
nes en las cuales se usan otros antibióticos ú otros vehícu-
los.

5 En resumen la Patente de Invención que se solici-
ta recaerá sobre las siguientes:

R E I V I N D I C A C I O N E S

10 1. Un método para estabilizar una solución de
eritromicina base libre, caracterizado porque comprende el
proceso de mezclar eritromicina base libre con un aceite de
unos 8 a 18 átomos de carbono en cada mitad grasa de dicho
aceite, el cual tiene un índice de yodo no superior a 42
15 aproximadamente, y el proceso de disolución de la eritromici-
na base libre en dicho aceite.

20 2. Un método para estabilizar una solución de
eritromicina base libre, caracterizado porque comprende las
etapas de mezclar la eritromicina base libre y un aceite se-
leccionado del grupo que incluye el aceite de coco en estado
natural, aceite de coco hidrogenado, triglicéridos de ácidos
grasos substancialmente saturados, diglicéridos de ácidos -
grasos substancialmente saturados, ésteres de ácidos grasos
25 substancialmente saturados con alcoholes grasos substancial-
mente saturados, monoglicéridos acetilados, y éteres conden-
sados de alcoholes ácidos substancialmente saturados, tenien-
do dicha mitad grasa del aceite unos 8 a 18 átomos de carbo-
no, y mostrando dicho aceite un índice de yodo no superior a
42 aproximadamente; y también el proceso de filtración de -

30

342229²³



1

5

10

15

20

25

30

dicha mezcla para eliminar bacterias y material insoluble.

3. Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita: "UN METODO PARA ESTABILIZAR UNA SOLUCION DE ERITROMICINA BASE LIBRE".

Todo conforme queda descrito y reivindicado en la presente Memoria descriptiva que consta de nueve páginas mecanografiadas.

Madrid, 23 de Junio de 1967

BERNARDO UNGRIA

P.P.