



345643

NUMERO 345.643

MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de concesión de un a

PATENTE DE INVENCION

SOLICITANTE: ABBOTT LABORATORIES.

RESIDENCIA: 14th Street and Sheridan Road,

NORTH CHICAGO, Illinois, Estados Unidos.

ENUNCIADO: "UN METODO DE OBTENCION DE UNA ERITRO

MICINA BASE ALTO PUNTO DE FUSION"

Prioridad: Patente estadounidense n.º 584,000 del 3-10-66.

ES.



1 Esta invención se relaciona con una forma de eritromi-
cina base libre de alto punto de fusión, y con su método de ob-
tención. De manera más particular, esta invención se refiere
a preparados farmacéuticos obtenidos con la base de este tipo.

5 La eritromicina base libre corriente, cuyo punto de
fusión es 135° - 140° C., muestra una estabilidad física rela-
tivamente baja después de estar incorporada en ciertos prepara-
dos farmacéuticos, como son los que se obtienen disolviendo -
la base en agua o aceites vegetales y grasas, no saturados y
10 saturados, que se usan corrientemente en preparados de esta -
clase. La forma de eritromicina base libre de alto punto de -
fusión descrita aquí difiere de la forma corriente por su pun-
to de fusión, solubilidad y estructura cristalina, pero por lo
demás es idéntica. Sus espectros infra-rojos en cloroformo, es-
15 pectros de resonancia magnética nuclear, análisis elemental,
cromatografía de lámina delgada, potente microbiológica y to-
xicidad son todos idénticos con los de la eritromicina base -
libre. El dibujo de difracción de rayos X obtenido con la for-
ma de alto punto de fusión difiere del de la forma corriente
debido, según se cree, a su diferente estructura cristalina.

20 La forma de eritromicina base libre de un alto pun-
to de fusión funde a 183° - 190° C. cuando se encuentra en -
estado relativamente impuro, y a 192° - 194° C. en la forma
sumamente purificada en comparación con 135° - 140° C. quan-
do se trata de la forma corriente, y es menos soluble en --
25 agua y aceites a lo que se debe su mayor estabilidad física
en estos vehículos. Debido a su solubilidad y velocidad de
disolución bajas, se ha visto que la forma de eritromicina
base libre de alto punto de fusión es menos irritante en con-
30 tacto con los tejidos animales cuando se incorpora en prepa-

345643

22



1 rados farmacéuticos, como, por ejemplo, supositorios y sus-
pensiones para inyección intramuscular. Se cree que la forma
de alto punto de fusión es una forma polimórfica pura de eri-
tromicina base libre y difiere de la base corriente por su -
5 estructura cristalina.

La eritromicina base libre de la presente invención
se puede obtener disolviendo la eritromicina base libre co-
rriente, que funde a una temperatura de 135° - 140° C., en
un disolvente como grasa o aceite, dejando la solución obte-
10 nida en reposo a la temperatura ambiente hasta que cristali-
ce completamente, separando los cristales por filtración y
lavándolos, preferiblemente con un hidrocarburo de bajo pun-
to de ebullición, como hexano. Se ha visto que los cristales
obtenidos tienen su punto de fusión entre 183° - 194° C., y
15 que el rendimiento es cuantitativo.

Una cosa extraña es que los cristales obtenidos no
son solubles en aceite, aunque los cristales originales lo
eran. Al preparar la eritromicina base libre de alto punto
de fusión por el método de la presente invención, la forma-
20 ción de cristales se puede acelerar calentando la solución -
alcosa o la de la grasa. Además, es deseable que la concentra-
ción de la base en la grasa o aceite sea mayor de 100 miligra-
mos por mililitro; en caso contrario, resulta una solución -
relativamente estable de la cual cristales de alto punto de
25 fusión precipitan con dificultad y solamente después de un -
largo período de tiempo. A más de 500 mg. por ml., la solu-
ción se hace muy espesa y es difícil de manejar. También se
ha visto que pequeñas cantidades de grasa o aceite quedan -
retenidas en los cristales precipitados. Se cree que estas pe-
30 queñas cantidades de grasa o aceite están atrapadas en imper



1 fecciones de los cristales y presentan, por lo tanto, un in-
dicio de impurezas. También se cree que estas impurezas ayu-
dan después a dispersar los cristales en un medio oleoso.

5 Las grasas y aceites mencionados aquí pueden ser de
origen animal o vegetal, glicéridos, mono-, di-, o triglicé-
ridos o mezclas de los mismos, alcoholes grasos, o ésteres -
grasos. Un experto en la materia se dará cuenta de que mu-
chos de estos aceites y grasas se encuentran en la naturale-
za y son generalmente mezclas complejas que pueden ser modi-
10 ficadas por procesos de refinación y purificación, y por hi-
drogenación de los enlaces no saturados. Un ejemplo de un tri-
glicérido satisfactorio substancialmente saturado es el pre-
parado que se vende bajo la del nombre comercial NEOBEE M-5
que es un triglicérido de ácidos caprilico y cáprico. Otros
15 aceites y grasas satisfactorios incluyen glicéridos de áci-
dos grasos, preferiblemente los que tienen de 8 a 18 átomos
de carbono, mezclas de triglicéridos saturados y no satura-
dos, como manteca de cacao, aceite de coco natural y aceite
de coco hidrogenado. Aceites y grasas sumamente no satura-
20 dos, como aceite de sésamo, aceite de cacahuete, aceite de
algodón, es decir aceites vegetales con un índice de yodo -
superior a 40, son menos adecuados porque eritromicina base
puede sufrir una degradación a largo plazo durante el proce-
so de recristalización. En el caso de emplear estos ácidos,
25 la recristalización debe llevarse a cabo lo más rápidamente
posible calentando la solución para reducir al mínimo cual-
quier posibilidad de degradación.

30 Por lo tanto, es conveniente usar grasas y acei-
tes saturados, o por lo menos las mezclas de los mismos, en
el proceso de recristalización descrito aquí. Aceites satu-

22 NOV



345643

1 rados apropiados incluyen ésteres de ácidos grasos de 8 a 18
átomos de carbono, especialmente ácidos cáprico, caprilico
y láurico esterificados con glicerina; un éster de un ácido
graso de 8 a 18 átomos de carbono y un alcohol graso de 8 a
5 18 átomos de carbono; ésteres grasos producidos por la conde-
sación de alcoholes grasos de 8 a 18 átomos de carbono; y -
monoglicéridos acetilados que tienen 8 a 18 átomos de carbo-
no en la parte grasa.

10 Como ejemplo específico del método de obtención de
la forma de eritromicina de alto punto de fusión, se preparó
una solución de 400 miligramos de mililitro de eritromicina
base libre corriente con un punto de fusión de 135° - 140° C.
en un triglicérido, substancialmente saturado, de ácidos ca-
prílico y cáprico, que se vende bajo la marca NOEBEE M-5. Los
15 cristales de alto punto de fusión se forman cuando la solu-
ción se deja en reposo a la temperatura ambiente durante una
semana, con lo que unos 80 % de la base original se recrista-
lizan. Calentando la solución a 60° C. durante 2 a 3 horas,
se consigue recristalización cuantitativa. Los cristales for-
20 mados se filtran, se levantan con hexano y se secan. Mediante
cromatografía de fase de vapor, se determinó que se quedaron
1,4 moléculas del triglicérido aproximadamente por 100 molé-
culas de eritromicina base de alto punto de fusión. Se cree
que esta pequeña cantidad de grasa o aceite ayuda a disper-
25 sar los cristales cuando éstos se incorporan, después, en un
preparado farmacéutico.

Si el disolvente graso u oleoso usados en el proce-
so de recristalización han de emplearse, también en el prepa-
rado farmacéutico final, entonces la eritromicina base de al-
30 to punto de fusión no hay que separarla del disolvente. Por



345643

1 ejemplo, cuando se preparan supositorios, la eritromicina
base corriente se puede recrystalizar en la mateca de cacao.
Como esta manateca es un vehiculo apropiado para suposito-
rios, la eritromicina base de alto punto de fusion no hay
5 que separarla. En realidad, la mezcla puede verterse directa-
mente en moldes adecuados. Sin embargo, es mas deseable se-
parar el material recrystalizado del disolvente para poder
triturarlo hasta obtener particulas de tamaño uniforme, ayu-
dando así a una asimilación uniforme en la corriente sangui-
10 nea.

Para ilustrar la eficacia y ventajas de la eritro-
micina base de alto punto de fusion incorporada en prepara-
dos farmaceuticos, se hicieron pruebas con supositorios de
esta clase en 100 seres humanos, con buenos resultados. Los
15 supositorios que pesaban 1,9 gramos y contenian 500 miligra-
mos de la base de alto punto de fusion fueron administrados
a diez personas sin que pudieran observarse efectos secunda-
rios muy pronunciados. De estas diez personas, cuatro nota-
ron un ligero escozor de corta duracion al poco rato despues
de aplicar la medicacion, mientras las otras seis personas
20 no han experimentado ningun efecto adverso. En relacion con
esta prueba, debe señalarse que la dosis de 500 miligramos
es mucho mas alta de la que se emplea normalmente. En gene-
ral, adultos reciben un supositorio de 2 gramos que contiene
25 unos 375 ó 250 miligramos de material activo segun si se ad-
ministra tres o cuatro veces al dia, mientras que en la prác-
tica pediátrica se emplean 125 miligramos de material acti-
vo por supositorio de 1 gramo aproximadamente. Es evidente,
por lo tanto, que una dosis de 500 miligramos que se usó en
30 la prueba descrita antes es considerablemente mas alta que

345643

22 NOV



1 la que se emplea normalmente, lo que demuestra que la eritromicina base de alto punto de fusión es relativamente libre -
de efectos irritantes.

5 En el caso de supositorios, es deseable que la eritromicina base de alto punto de fusión sea incorporada en un
vehículo compuesto de una grasa o un aceite normalmente sólidos a la temperatura ambiente, pero que fundan a la temperatura del cuerpo después de su administración. Ejemplos
10 de vehículos adecuados son glicéridos de ácidos grasos saturados de 10 a 18 átomos de carbono, mezclas de triglicéridos no saturados y saturados, como manteca de cacao, mezclas de mono-, di-, y triglicéridos obtenidos de aceites vegetales, alcoholes de Guerbet, o mezclas de alcoholes de Guerbet obtenidos de alcoholes grasos saturados de una cadena de 10 a
15 18 átomos de carbono y triglicéridos interesterificados de polioxietileno, como por ejemplo Labrafil M2130C.

Para preparar un supositorio, se pesa una cantidad de eritromicina base de alto punto de fusión dependiendo de su potencia y generalmente suficiente para asegurar 125 a
20 375 miligramos de actividad por unidad de la dosis. Se pesa también una cantidad suficiente de vehículo para supositorios de 2 gramos para adultos o de 1 gramo para niños, y se funde. Se añade la base, se mezcla bien, la mezcla se vierte en los moldes de forma deseada, y se enfría hasta que se solidifique.
25

Una suspensión oleosa estable de la eritromicina base de alto punto de fusión, adecuada para administración intramuscular o aplicación tópica, se puede preparar suspendiendo hasta 500 miligramos por mililitro de la base en un
30 vehículo oleoso, como NEOBEE M-5, previamente descrito. Un

345643

22



1 preparado más elegante se puede obtener añadiendo unos 2% de
monoestearato de aluminio como agente de suspensión. La esta-
bilidad del preparado es excelente ya que no se nota ninguna
descomposición de eritromicina a 40°C. durante seis meses o
5 a 25°C. durante doce meses.

Una dosis individual para administración intramuscu-
lar corresponde normalmente a unos 100 a 200 miligramos del -
material activo en una suspensión que puede envasarse en am-
pollas de tamaño previsto para las dosis individuales. En el
10 caso del envase de múltiples dosis, se debe agregar una pe-
queña cantidad de un preservativo como, por ejemplo, alcohol
bencílico. Para el uso tópico, la suspensión se puede aplicar
directamente sobre el área afectada.

Aunque se ha descrito aquí solo la administración -
15 de la eritromicina base de alto punto de fusión con relación
a los supositorios y soluciones para inyección intramuscular,
también debe entenderse que la presente invención se refiere
a la obtención del preparado activo en forma de comprimidos;
cápsulas, elixires, emulsiones y otras formas farmacéuticas
20 bien conocidas.

Aun cuando la invención ha sido ilustrada con la -
descripción y ejemplos precedentes, será evidente que también
se puede hacer varios cambios y modificaciones equivalentes
sin alejarse del espíritu y del alcance de la misma, enten-
25 diéndose que estos compuestos van a ser incluidos aquí, siem-
pre y cuando ellos entren dentro de la esfera de las reivindi-
caciones anexas.

En resumen la Patente de Invención que se solicita
deberá recaer sobre las siguientes:

30

REIVINDICACIONES

345643



1 1.- Un método de obtención de una eritromicina ba-
se de alto punto de fusión, que funde entre 183º y 194º C.,
caracterizado porque la eritromicina base de un punto de fu-
sión entre 135º - 140º C. se disuelve en un disolvente selec-
5 cionado del grupo que incluye grasas y aceites, y dejando -
que la eritromicina base de alto punto de fusión cristalice
a partir de la solución.

2.- El método de la reivindicación 1 en que los -
cristales se separan de la solución.

10 3.- El método de la reivindicación 2 en que 100 -
miligramos por lo menos de la eritromicina se disuelve en el
disolvente.

15 4.- El método de la reivindicación 3 en que el -
disolvente se selecciona del grupo que incluye aceite de co-
co natural, aceite de coco hidrogenado, manteca de cacao, -
glicéridos de ácidos grasos, alcoholes grasos y ésteres gra-
sos.

5.- Se reivindica por último como objeto sobre el
que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita:

20 "UN METODO DE OBTENCION DE UNA ERITROMICINA BASE ALTO PUNTO
DE FUSION".

Todo conforme queda descrito y reivindicado en la
presente Memoria descriptiva, que consta de nueve páginas me-
canografiadas.

25 Madrid, 30 septiembre de 1967.

BERNARDO UNGRIA

P.P.