

3626487



SECCION TECNICA
CLASIFICACION I. P. C.
CLASE <u>A-61</u>
SUBCLASE <u>h</u>

MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de concesión de una

PATENTE DE INVENCION

SOLICITANTE: BRISTOL-MYERS COMPANY.

RESIDENCIA: 630 Fifth Avenue, NEW YORK, New York,

ESTADOS UNIDOS.

ENUNCIADO: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION
DE UNA COMPOSICION ANTIBACTERIANA".

Prioridad: Patente estadounidense.º 698.697 del 18-1-1968



1

Este invento se refiere a composiciones valiosas como agentes antibacterianos útiles en el tratamiento de las enfermedades infecciosas causadas por las bacterias Gram-positivas y Gram-negativas. Más especialmente, este invento se refiere a composiciones que contienen trihidrato de alfa-aminobencilpenicilina que puede ser administrado por vía intramuscular y a los procedimientos para la preparación de tales composiciones.

5

10

El término "alfa-aminobencilpenicilina" en el sentido utilizado aquí y en las reivindicaciones incluye las bencilpenicilinas alfa-amino-sustituídas, así como la propia alfa-aminobencilpenicilina.

15

20

25

El trihidrato de alfa-aminobencilpenicilina es conocido también en la literatura técnica como trihidrato de ampicilina y ha resultado útil en el tratamiento de las infecciones por bacterias Gram-positivas y Gram-negativas. Las alfa-aminobencilpenicilinas pueden ser administradas por vía oral en forma de cápsulas, tabletas o suspensiones acuosas o por vía intramuscular en forma de suspensiones acuosas. Se ha encontrado que las sales de metales alcalinos, tal como la sal sódica de las alfa-aminobencilpenicilinas, son más solubles en el agua y por lo tanto se adaptan mejor al uso en composiciones acuosas que pueden ser administradas intravenosa o intramuscularmente. Las sales sódicas de las alfa-aminobencilpenicilinas han sido preferidas para uso en composiciones que se administran por vía intramuscular debido a su mayor solubilidad en agua.

30

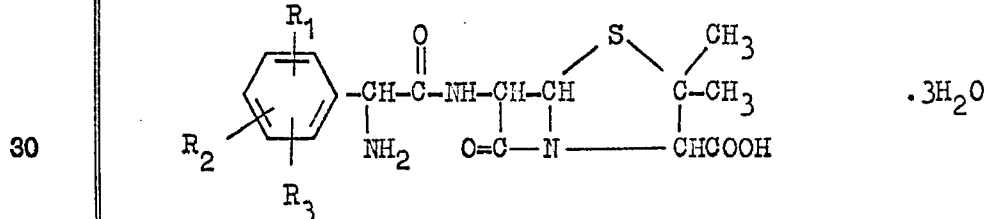
Aunque la alfa-aminobencilpenicilina sódica presenta propiedades físicas que en algunos aspectos la hacen preferible para uso en composiciones intramusculares o intraveno-



1 sas, adolece del grave inconveniente de ser relativamente
2 inestable y de perder su potencia rápidamente. Esto exige
3 que las soluciones acuosas de alfa-aminobencilpenicilina só-
4 dica que han sido reconstituídas a partir de la forma de pol-
5 vo, sean administradas dentro de 1 hora después de la recons-
6 titución. Esta inestabilidad limita seriamente el uso de la
7 alfa-aminobencilpenicilina sódica en las composiciones acuo-
8 sas, puesto que deben prepararse individualmente las dosis
9 requeridas inmediatamente antes de su empleo y esto puede
10 dar lugar a una gran pérdida de tiempo en la preparación de
11 un gran número de dosis o a una pérdida excesiva de producto.

12 Un objeto del presente invento es proporcionar compo-
13 siciones que contengan trihidrato de alfa-aminobencilpenici-
14 lina que pueda ser administrado intramuscularmente. Otro ob-
15 jeto del presente invento es proporcionar composiciones con
16 mayor estabilidad cuando se reconstituyen con agua. Otro ob-
17 jeto del presente invento es proporcionar composiciones que
18 liberen rápidamente una gran cantidad de alfa-aminobencil-
19 penicilina en la corriente sanguínea de los animales, inclui-
20 do el hombre, produciendo así altos niveles en suero de la
21 penicilina y que también produzcan altos niveles prolongados
22 en suero de la misma.

23 De acuerdo con el presente invento, se proporciona una
24 composición que puede ser empleada para producir suspensio-
25 nes acuosas administrables por vía intramuscular. Las com-
26 posiciones contienen trihidrato de alfa-aminobencilpenicili-
27 na, en partículas, de fórmula:





1 donde R_1 , R_2 y R_3 representan cada uno de ellos un miembro
seleccionado entre el grupo formado por hidrógeno, nitro,
dialquil(inferior)amino, alcanoil(inferior)amino, alcanoil-
5 (inferior)oxi, alquilo inferior (incluidos los grupos alifá-
ticos saturados de cadena lineal y ramificada conteniendo
de 1 a 6 átomos de carbono inclusive), alcoxilo inferior,
sulfamilo, cloro, yodo, bromo, flúor, trifluormetilo, al-
quil(inferior)tío, alquil(inferior)sulfonilo, carboalcoxilo
inferior, bencilo, fenetilo, cicloheptilo, ciclohexilo y ci-
10 clopentilo. La alfa-aminobencilpenicilina en partículas se
recubre con agentes superficialmente activos hidrofílicos y
lipofílicos, fisiológicamente aceptables.

15 Un método para la preparación del trihidrato de alfa-
aminobencilpenicilina es el descrito en la patente estado-
unidense nº 3.157.640.

20 Este invento proporciona un procedimiento para la pre-
paración de una composición antibacteriana adecuada para su
reconstitución con agua para formar una suspensión para uso
intramuscular, caracterizado por mezclar alfa-aminobencil-
penicilina en partículas, con un tamaño inferior a unas 100
25 mallas, una solución disolvente orgánica de un agente super-
ficialmente activo hidrofílico, fisiológicamente aceptable,
y un agente superficialmente activo lipofílico, fisiológica-
mente aceptable, seguido de evaporación del disolvente para
30 producir alfa-aminobencilpenicilina en partículas que está
recubierta de una mezcla de dichos agentes superficialmente
activos y pulverizar el citado material recubierto de forma
que no más del 1 % en peso sea de un tamaño superior a 200
mallas.

Entre los agentes lipofílicos superficialmente acti-



1 vos que pueden ser empleados citaremos la lecitina, los ésteres obtenidos por reacción de ácidos grasos como ácido láurico, palmítico, esteárico, oleico o sus mezclas con anhídridos de hexital derivados del sorbitol y mezclas de los
5 mismos. Son ejemplos específicos de estos ésteres los siguientes: Span 40 (monopalmitato de sorbitano) y Span 85 (trioleato de sorbitano) de la Atlas Chemical Company. Los agentes hidrofílicos superficialmente activos adecuados que pueden ser empleados son los éster-éteres obtenidos por
10 reacción de óxido de etileno, ácidos grasos y anhídridos de hexitol para producir éster-éteres tales como Tween 40 (derivado de monopalmitato de sorbitano y polioxialquilen) y Tween 85 (derivado de trio-
15 leato de sorbitano y polioxialquilen) de la Atlas Chemical Company. Estos agentes superficialmente activos son muy conocidos en la técnica.

Se ha encontrado que las composiciones del presente invento pueden ser reconstituídas fácilmente para formar suspensiones acuosas. Las suspensiones resultantes se caracterizan por su excelente fluidez, lenta sedimentación, facilidad de nueva suspensión y, cuando se emplean para administración intramuscular a partir de los actuales viales recubiertos con silicona, por su excelente extracción de los
20 mismos. Además, las composiciones del presente invento, después de ser reconstituídas, presentan una excelente estabilidad permitiendo una duración en uso mínima de 14 días cuando se conservan a 25°C.

Las composiciones del presente invento se preparan recubriendo o mezclando trihidrato de alfa-aminobencilpenicilina en partículas, con un tamaño menor de unas 100 mallas y preferiblemente con un tamaño tal que por lo menos alrede-
30



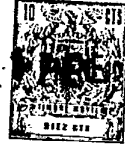
1 dor del 90 % en peso sea menor de unas 200 mallas, con una
solución de agentes superficialmente activos, fisiológica-
mente aceptables, conteniendo un agente superficialmente activo hi-
drofílico y otro lipofílico. El disolvente de revestimiento
5 empleado debe disolver a los agentes superficialmente acti-
vos para formar verdaderas soluciones y no suspensiones y de
esta forma producir una mezcla homogénea con el trihidrato
de alfa-aminobencilpenicilina. Los disolventes adecuados pa-
ra uso en esta invención resultarán evidentes a los exper-
10 tos en la técnica; entre ellos mencionaremos el cloroformo,
cloruro de metileno, tricloroetileno, éter y éter de petró-
leo. La cantidad de solución de agente superficialmente acti-
vo empleada es tal que las partículas de trihidrato de alfa-
aminobencilpenicilina queden adecuadamente recubiertas al
15 retirar el disolvente, pero sin que estén tan recubiertas
que diluyan gravemente las propiedades antibacterianas del
trihidrato de alfa-aminobencilpenicilina. En consecuencia,
la solución de agente superficialmente activo y el trihidra-
to de alfa-aminobencilpenicilina se mezclan preferiblemente
20 de forma que el material exento de disolvente resultante con-
tenga entre 1,0 y 10,0 % en peso, aproximadamente, de prefe-
rencia entre 1,5 y 6,0 % en peso, aproximadamente, de agen-
tes superficialmente activos, calculado sobre el peso de
trihidrato de alfa-aminobencilpenicilina. Después de mezclar
25 íntimamente la solución y el trihidrato de alfa-aminobencil-
penicilina, el disolvente se separa de la misma, por ejemplo
secando al aire a 40-50°C durante 24 horas. El material en
partículas recubierto del que se ha eliminado prácticamente
por completo el disolvente se pulveriza después de forma que
30 no más de alrededor del 1 % en peso del mismo sea mayor de



1 200 mallas.

5 Las composiciones de este invento, antes de ser mez-
cladas con medios acuosos, pueden ser mezcladas con preser-
vativos fisiológicamente aceptables que contribuyan a man-
10 tener la esterilidad del producto reconstituído. Se prefie-
re emplear preservativos que sean especialmente eficaces
en medios acuosos. Entre los preservativos adecuados que
se pueden emplear citaremos el p-hidroxibenzoato de metilo,
p-hidroxibenzoato de propilo, benzoato sódico y/o sus mez-
15 clas. Estos materiales, en forma de polvo, se agregan al
trihidrato de alfa-aminobencilpenicilina recubierto y las
mezclas resultantes se combinan para obtener una mezcla só-
lida homogénea en partículas. Además, como los preservati-
vos se encuentran en forma de partículas, pueden mezclarse
20 primero con el trihidrato de alfa-aminobencilpenicilina y
la mezcla resultante se puede combinar con la solución de
agente superficialmente activo. Entonces se obtiene la com-
posición final en la forma antes descrita por separación
del disolvente.

25 Las composiciones de este invento pueden ser mezcla-
das con medios acuosos para formar una suspensión que pue-
de ser administrada por vía intramuscular a los animales,
incluído el hombre. Es muy conveniente guardar las compo-
siciones de este invento en viales con la superficie inter-
na recubierta con materiales que faciliten la extracción de
la composición, tales como polímeros de silicona. La compo-
sición pulverizada y el medio acuoso se mezclan y se agitan
para formar una suspensión acuosa del polvo. La suspensión
puede ser administrada fácilmente por vía intramuscular con
30 una jeringa.



1 Debe entenderse que el proceso para la preparación de
las composiciones de este invento puede llevarse a cabo en
condiciones asépticas para eliminar o reducir grandemente la
posibilidad de asociación de patógenos con las composicio-
5 nes de este invento.

También debe entenderse que las composiciones del pre-
sente invento pueden contener ingredientes adicionales que
mejoren el uso de las mismas en las composiciones adminis-
trables intramuscularmente. Así, pueden emplearse materias
10 fisiológicamente aceptables que supriman la formación de co-
lor, tal como galato de dodecilo o ácido ascórbico (o su
sal sódica). Además, pueden agregarse a estas composiciones
tampones fisiológicamente aceptables como citrato sódico,
fosfato sódico o hexametáfosfato sódico, así como otros in-
15 gredientes como acetato sódico, cloruro sódico, metilcelu-
losa o polivinilpirrolidona.

En uso, la eficacia de estas composiciones dependerá
de diversos factores incluídos la edad, el peso, el sexo y
el estado físico del paciente. En general, en la práctica,
20 la composición se administra preliminarmente en pequeñas do-
sis y después se administran dosis cada vez mayores hasta
que se consigue una eficacia satisfactoria sin efectos se-
cundarios significativos. Normalmente, la dosis de trihi-
drato de alfa-aminobencilpenicilina activa estará compren-
25 dida entre unos 250 y 500 mg, con una frecuencia de una a
cuatro veces al día. Estas variables pueden ser ajustadas
a las necesidades del paciente aumentando gradualmente las
dosis.

30 Los siguientes ejemplos se dan para ilustrar el pre-
sente invento y no para limitar el mismo.



EJEMPLO 1

1 Se pulveriza trihidrato de alfa-aminobencilpenicilina en un molino estéril enfriado con agua, provisto de un tamiz de 100 mallas y funcionando a 8.500 rpm, a razón de
5 25 kg/hora. El producto pulverizado es suficientemente pequeño para atravesar un tamiz de 100 mallas, siendo alrededor del 25 % del producto suficientemente pequeño para atravesar un tamiz de 200 mallas y se recoge en una vasija estéril. Una remesa distinta de trihidrato de alfa-aminobencilpenicilina se microniza para formar un producto en
10 partículas con un tamaño inferior a 20 micras. El trihidrato de alfa-aminobencilpenicilina pulverizado y micronizado se mezcla en la proporción de tres partes de producto micronizado por una parte de producto pulverizado. La mezcla se carga en una mezcladora estéril que está adaptada para la adición de líquido, y se ha esterilizado pulverizán
15 dola con ácido peracético y exponiéndola a la acción del óxido de etileno gaseoso durante 16 horas antes de su uso. Después de añadida la mezcla, la mezcladora se hace funcionar durante 2 minutos para asegurar un mezclado homogéneo. A continuación se añade en cinco partes iguales una solución en cloroformo de los agentes superficialmente activos indicados en la Tabla I a la mezcla de trihidrato de alfa-aminobencilpenicilina.

TABLA I

% del peso de ampicilina total utilizada

Lecitina	2,5
Span 40	1,2
Tween 40	2,0



1 Después de cada adición de solución, la mezcla resul-
tante se agita para obtener una mezcla homogénea. Una vez
terminado cada periodo de mezcla, se elimina la presión de-
sarrollada durante el proceso y se aplica vacío para extraer
5 los vapores de cloroformo. Para favorecer la evaporación y
extracción de los vapores, se aplica calor a la envolvente
haciendo circular agua caliente a través de las paredes para
mantener una temperatura de la mezcla de 32-33°C.

10 Después de haber añadido toda la solución, mezclado
y eliminado los vapores de la misma, el residuo se saca de
la mezcladora y se coloca en bandejas para su secado. El re-
siduo se coloca en bandejas cubiertas en una estufa de aire
atmosférico y se seca durante 6 horas a una temperatura com-
prendida entre 43° y 49°C. Después de 6 horas de calefacción,
15 se interrumpe el calor y se hace circular aire sobre las ban-
dejas durante 10 horas para asegurar un secado completo del
agente superficialmente activo sobre las partículas de tri-
hidrato de alfa-aminobencilpenicilina. Se retira el material
recubierto de las bandejas y se vuelve a pulverizar para ob-
20 tener unas partículas de un tamaño inferior a 200 mallas. El
trihidrato de alfa-aminobencilpenicilina pulverizado revestido
se agrega en porciones a una mezcla estéril de partí-
culas de p-hidroxibenzoato de metilo, p-hidroxibenzoato de
propilo y metilcelulosa, con un tamaño inferior a 200 ma-
25 llas. Para completar el proceso total de mezcla se requieren
unas 2 horas. La relación en peso de trihidrato de alfa-
aminobencilpenicilina recubierta a mezcla estéril es del or-
den de 5:1.

30 A continuación la mezcla se utiliza para llenar unos
viales recubiertos de silicona, en condiciones asépticas,



1 de forma que cada vial contiene la siguiente dosis:

TABLA II

	<u>Vial de 1 dosis</u>
5	Trihidrato de alfa-aminobencilpenicilina (200 mallas) 0,0625 g (25 %)
	Trihidrato de alfa-aminobencilpenicilina (micronizado) 0,1875 g (75 %)
	Lecitina 0,006 g
	Span 40 0,003 g
10	Tween 40 0,005 ml
	p-hidroxibenzoato de metilo 0,0009 g
	p-hidroxibenzoato de propilo 0,0001 g
	Metilcelulosa 0,002 g

15 La formulación anterior, mezclada con agua y agitada, produce suspensiones que son fácilmente adaptables a la administración intramuscular. Además, la suspensión acuosa presenta la siguiente estabilidad cuando se ensaya en las condiciones de temperatura siguientes:

20 Estabilidad del polvo: Pérdida de 1,8 % al cabo de 4 meses a 56°C.
Pérdida de 6,9 % al cabo de 6 meses a 45°C.

25 Estabilidad de la mezcla reconstituída: Pérdida de 2 % al cabo de 1 mes a la temperatura ambiente o a 4°C.

EJEMPLO 2

30 Siguiendo el método indicado en el Ejemplo 1, se preparan viales de cinco dosis de la siguiente composición:



TABLA III

Vial de 5 dosis

1	Trihidrato de alfa-aminobencilpenicilina (200 mallas)	0,3125 g (25 %)
5	Trihidrato de alfa-aminobencilpenicilina (micronizado)	0,9375 g (75 %)
	Lecitina	0,03 g
	Span 40	0,015 g
	Tween 40	0,025 ml
10	p-hidroxibenzoato de metilo	0,0045 g
	p-hidroxibenzoato de propilo	0,0005 g
	Metilcelulosa	0,01 g

15 Cuando la formulación anterior se mezcla con agua y se agita se forman suspensiones que son fácilmente adaptables para la administración intramuscular. Además, la suspensión acuosa presenta la siguiente estabilidad cuando se ensaya en las condiciones de temperaturas siguientes:

Estabilidad del polvo: Pérdida del 6 % al cabo de 4 meses a 45°C.

20 Estabilidad de la mezcla reconstituída: Pérdida inferior al 5 % al cabo de 1 mes a la temperatura ambiente o a 4°C.

EJEMPLO 3

25 Siguiendo el método indicado en el Ejemplo 1, se preparan viales de cinco dosis de la siguiente composición:



1

TABLA IV

Vial de 5 dosis

	Trihidrato de alfa-aminobencilpenici-	
	lina (200 mallas)	0,625 g (50 %)
5	Trihidrato de alfa-aminobencilpenici-	
	lina (micronizado)	0,625 g (50 %)
	Lecitina	0,03 g
	Span 40	0,015 g
	Tween 40	0,025 ml
10	p-hidroxibenzoato de metilo	0,0045 g
	p-hidroxibenzoato de propilo	0,0005 g
	Metilcelulosa	0,01 g

15 Cuando la formulación anterior se mezcla con agua y se agita se obtienen suspensiones que son fácilmente adaptables para la administración intramuscular. Además, la suspensión acuosa presenta la siguiente estabilidad cuando se ensaya en las condiciones de temperatura siguientes:

Estabilidad del polvo: Pérdida del 6,5 % al cabo de 6 meses a 45°C.

20 Estabilidad de la mezcla reconstituída: Pérdida de 0 % al cabo de 1 mes a la temperatura ambiente o a 4°C.

EJEMPLO 4

25 Siguiendo el método indicado en el Ejemplo 1, se preparan viales de 5 dosis de la siguiente composición. La metilcelulosa se sustituye por polivinilpirrolidona estéril y no se emplea Span 40.

30



1

TABLA V

Vial de 5 dosis

	Trihidrato de alfa-aminobencilpenicilina (200 mallas)	0,3125 g (25 %)
5	Trihidrato de alfa-aminobencilpenicilina (micronizado)	0,9375 g (75 %)
	Lecitina	0,03 g
	Tween 40	0,0375 ml
	p-hidroxibenzoato de metilo	0,0045 g
10	p-hidroxibenzoato de propilo	0,0005 g
	Polivinilpirrolidona	0,5 g

15 Cuando se mezcla la formulación anterior con agua y se agita se obtienen suspensiones que son fácilmente adaptables para administración intramuscular. Además, la suspensión acuosa presenta buena estabilidad en almacenamiento.

EJEMPLO 5

Se prepara la formulación A de acuerdo con el procedimiento indicado a continuación.

	<u>Formulación A</u>	<u>Vial de 5 dosis</u>
20	Trihidrato de alfa-aminobencilpenicilina (200 mallas)	1,497 g
	Lecitina	0,02765 g
	Span 40	0,01305 g
	Tween 40	0,03674 g
25	Carboximetilcelulosa	0,01975 g
	Citrato sódico anhidro	0,02252 g

30 La formulación A se prepara mezclando trihidrato de alfa-aminobencilpenicilina en partículas y carboximetilcelulosa y pasando la mezcla dos veces a través de un tamiz de 200 mallas. Se disuelven la lecitina, el Span 40 y el



1 Tween 40 en 20-30 ml de cloroformo y esta solución se utiliza para triturar la mezcla de trihidrato de alfa-aminobencilpenicilina y carboximetilcelulosa. El material resultante se seca al aire durante 20 horas a 45°C y después se pasa a través de un tamiz de 200 mallas. Se recupera el material y se combina con citrato sódico mezclándolo en una mezcladora durante media hora y pasando la mezcla resultante a través de un tamiz de 200 mallas. Esta operación de mezclado y tamizado se repite tres veces.

5
10 Se prepara una segunda formulación B añadiendo a la formulación A p-hidroxibenzoato de metilo y p-hidroxibenzoato de propilo para obtener la formulación para cinco dosis indicada en la Tabla VII.

TABLA VII

15	<u>Formulación B</u>	<u>Vial de 5 dosis</u>
	Trihidrato de alfa-aminobencilpenicilina (200 mallas)	1,497 g
	Licitina	0,02765 g
	Span 40	0,01305 g
20	Tween 40	0,03674 g
	Carboximetilcelulosa	0,01975 g
	Citrato sódico anhidro	0,02252 g
	p-hidroxibenzoato de metilo	0,0045 g
	p-hidroxibenzoato de propilo	0,0005 g

25 Las formulaciones indicadas en las Tablas VI y VII se reconstituyen con 3,9 ml de agua estéril cada una, dando lugar a 5 ml de una suspensión de trihidrato de alfa-aminobencilpenicilina con una actividad de 250 mg de ampicilina por mililitro. Las suspensiones de cada uno de los viales se ensayaron a la temperatura ambiente (24°C) y con hielo

30



1 (4°C) para determinar su estabilidad. El muestreo de cada una de las suspensiones para determinar la estabilidad se realizó diluyendo 0,5 ml de la suspensión hasta 50 ml con una solución estéril al 1 % de tampón de fosfato a pH 6,0.

5

TABLA VIII

Temperatura ambiente (25°C)

	<u>Formulación</u>	<u>Original</u>	<u>1 día</u>	<u>4 días</u>	<u>7 días</u>	<u>14 días</u>	<u>21 días</u>
mcg/ml	A	2500	2500	2475	2600	2500	2500
% de pérdida		-	0	-1	+4	0	0
mcg/ml	B	2350	2400	2500	2600	2500	2500
% de pérdida		-	+2,1	+6,4	+10,6	+6,4	+6,4

10

Hielo (4°C)

	<u>Formulación</u>	<u>Original</u>	<u>1 semana</u>	<u>2 semanas</u>	<u>3 semanas</u>
mcg/ml	A	2350	2600	2500	2500
% de pérdida		-	+10,6	+6,4	+6,4
mcg/ml	B	2600	2500	2475	2450
% de pérdida		-	3,85	4,8	5,8

15

20

EJEMPLO 6

Siguiendo el método indicado en el Ejemplo 4, se preparan viales de 16 dosis de la siguiente composición:

25

30



1 yección intramuscular, que son inferiores a los de la corres-
pondiente dosis por vía oral, constituye un nuevo e inespe-
rado resultado el hecho de que los niveles iniciales en sue-
ro obtenidos después de la inyección intramuscular de la
5 composición de trihidrato de ampicilina de este invento sean
equivalentes a los niveles iniciales en suero obtenidos des-
pués de la administración oral de la sal sódica de ampicili-
na, muy soluble, y más del doble de los niveles iniciales
en suero obtenidos después de la administración oral de tri-
10 hidrato de ampicilina. Asimismo, después de alcanzar estos
altos niveles iniciales en suero, es igualmente inesperado
el hecho de que continúen persistiendo elevados niveles pro-
longados en suero después de la administración intramuscu-
lar de la composición de trihidrato de ampicilina a lo lar-
15 go de 12 horas después de la inyección. Además, los altos
niveles prolongados en suero obtenidos después de la inyec-
ción intramuscular de la composición de trihidrato de ampi-
cilina no existen después de la administración oral de am-
picilina sódica y de trihidrato de ampicilina o de la in-
20 yección intramuscular de ampicilina sódica.

25

30



TABLA X

Niveles en suero humano obtenidos después de la administración intramuscular y oral de ampicilina sódica y de trihidrato de ampicilina

Formulación	Número de sujetos	Dosis (actividad de ampicilina)	Niveles en suero, mcg/ml							
			1 hora	2 horas	3 horas	4 horas	6 horas	8 horas	12 horas	
Ampicilina sódica (inyección intramuscular)	10	500	5,43	7,73	5,98	-	1,81	0,68	0,33	-
Ampicilina sódica (oral)	11	500	1,23	3,12	3,47	2,79	2,02	0,56	-	-
Trehidrato de ampicilina* (inyección intramuscular)	20	500	1,92	2,98	3,56	3,38	2,81	1,71	1,18	0,42
Trehidrato de ampicilina (oral)	20	500	0,81	1,64	2,50	1,88	1,34	0,4	0,15	-

* Preparado siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 6 e indicado en la Tabla IX.

TABLA X

Niveles en suero humano obtenidos después de la administración intravenosa de trihidrato de ampicilina

<u>Formulación</u>	<u>Número de sujetos</u>	<u>Dosis (actividad de ampicilina)</u>	<u>Niveles en</u>			
			<u>1/2 hora</u>	<u>1 hora</u>	<u>2 horas</u>	<u>3 hora</u>
Ampicilina sódica (inyección intramuscular)	10	500	5,43	7,73	5,98	-
Ampicilina sódica (oral)	11	500	1,23	3,12	3,47	2,79
Trihidrato de ampicilina* (inyección intramuscular)	20	500	1,92	2,98	3,56	3,38
Trihidrato de ampicilina (oral)	20	500	0,81	1,64	2,50	1,88

* Preparado siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 6 e ind

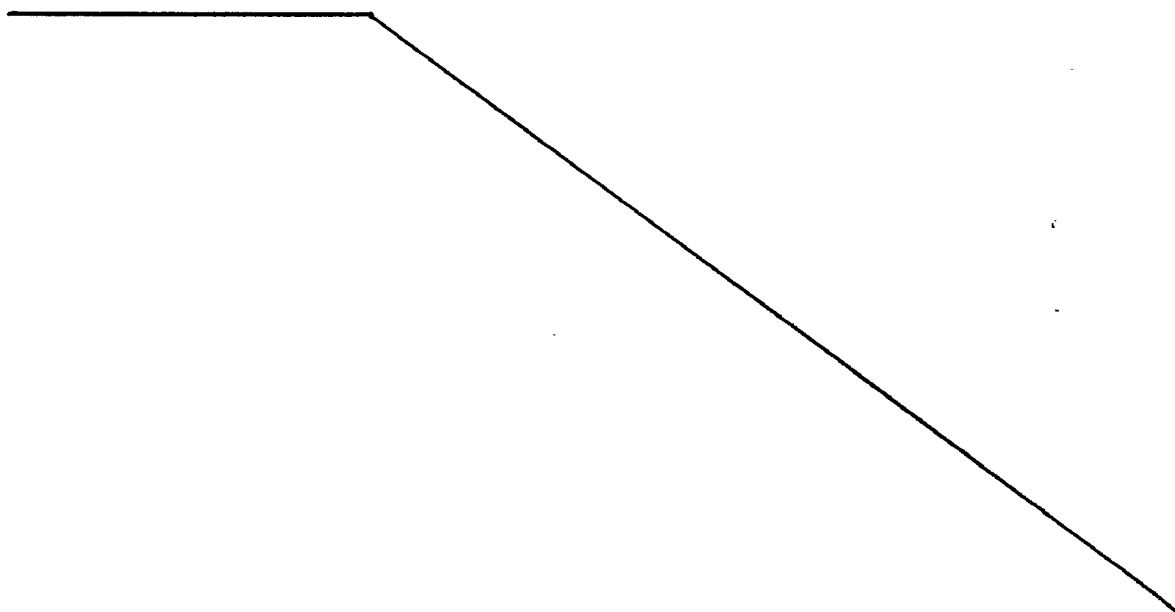


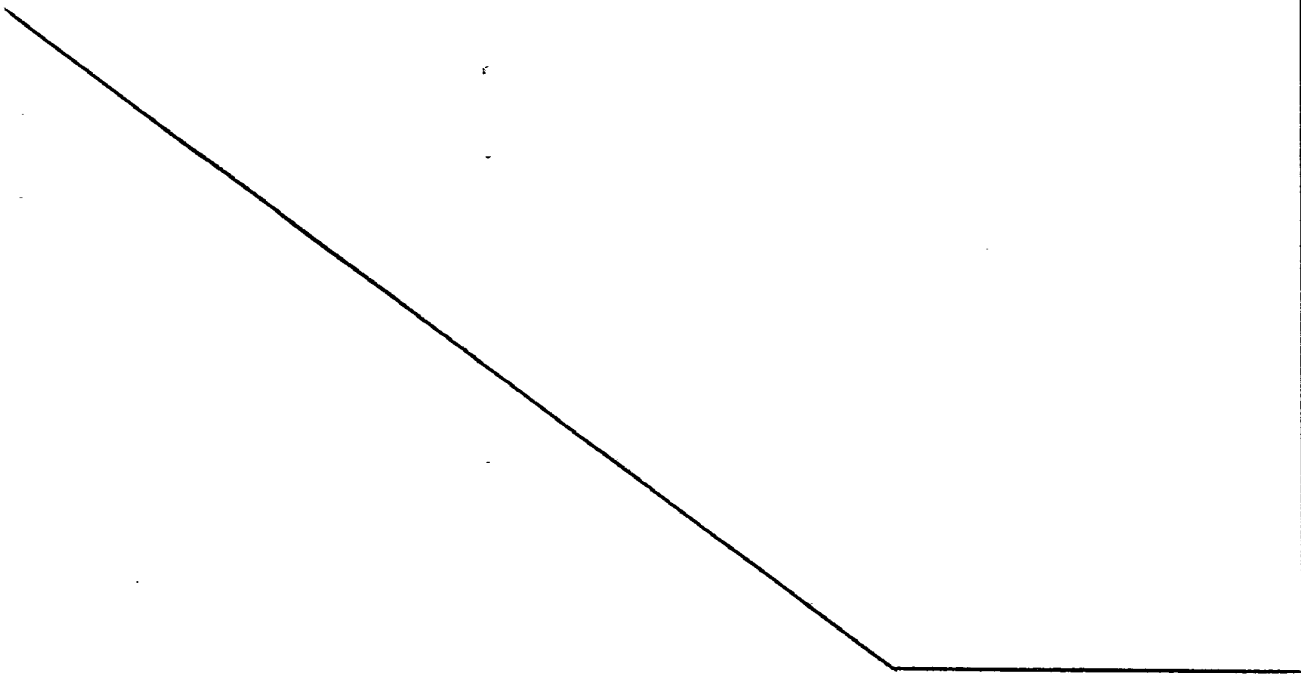


TABLA X

os después de la administración intramuscular y oral de ampicilina sódica y
de trihidrato de ampicilina

<u>cti</u> <u>am</u> a)	<u>Niveles en suero, mcg/ml</u>							
	<u>½ hora</u>	<u>1 hora</u>	<u>2 horas</u>	<u>3 horas</u>	<u>4 horas</u>	<u>6 horas</u>	<u>8 horas</u>	<u>12 horas</u>
	5,43	7,73	5,98	-	1,81	0,68	0,33	-
	1,23	3,12	3,47	2,79	2,02	0,56	-	-
	1,92	2,98	3,56	3,38	2,81	1,71	1,18	0,42
	0,81	1,64	2,50	1,88	1,34	0,4	0,15	-

amiento descrito en el Ejemplo 6 e indicado en la Tabla IX.





1

EJEMPLO 7

Siguiendo el método indicado en el Ejemplo 1, se preparan viales de las siguientes composiciones:

TABLA XI

5

	<u>Por cada vial de 1 dosis</u>	<u>Por cada vial de 2 dosis</u>	<u>Por cada vial de 5 dosis</u>	<u>Por cada vial de 16 dosis</u>
Trihidrato de alfa-aminobencilpenicilina (200 mallas)	0,300 g	0,600 g	1,50 g	4,800 g
Lecitina	0,0048 g	0,0096 g	0,024 g	0,068 g
10 Tween 40	0,006 ml	0,012 ml	0,030 ml	0,096 ml
p-hidroxibenzoato de metilo	0,0009 g	0,0018 g	0,0045 g	0,0144 g
p-hidroxibenzoato de propilo	0,0001 g	0,0002 g	0,0005 g	0,0016 g
Polivinilpirrolidona	0,05 g	0,010 g	0,25 g	0,8 g
15 Cloruro sódico	0,006 g	0,012 g	0,030 g	0,096 g

TABLA XII

20

	<u>Por cada vial de 1 dosis</u>	<u>Por cada vial de 2 dosis</u>	<u>Por cada vial de 5 dosis</u>	<u>Por cada vial de 16 dosis</u>
Trihidrato de alfa-aminobencilpenicilina (200 mallas)	0,350 g	0,700 g	1,750 g	5,600 g
Lecitina	0,006 g	0,012 g	0,030 g	0,096 g
Tween 40	0,0075 ml	0,015 ml	0,0375 ml	0,120 ml
p-hidroxibenzoato de metilo	0,0009 g	0,0018 g	0,0045 g	0,0144 g
p-hidroxibenzoato de propilo	0,0001 g	0,0002 g	0,0005 g	0,0016 g
25 Polivinilpirrolidona	0,05 g	0,1 g	0,25 g	0,80 g
Cloruro sódico	0,006 g	0,012 g	0,030 g	0,096 g

30



1

TABLA XIII

	Por cada vial de 1 dosis	Por cada vial de 2 dosis	Por cada vial de 5 dosis	Por cada vial de 16 dosis
5				
Trihidrato de alfa-aminobencilpenicilina (200 mallas)	0,375 g	0,750 g	1,875 g	6,000 g
Lecitina	0,006 g	0,012 g	0,030 g	0,096 g
Tween 40	0,0075 ml	0,015 ml	0,0375 ml	0,120 ml
p-hidroxibenzoato de metilo	0,0009 g	0,0018 g	0,0045 g	0,0144 g
10				
p-hidroxibenzoato de propilo	0,0001 g	0,0002 g	0,0005 g	0,0016 g
Polivinilpirrolidona	0,04 g	0,08 g	0,2 g	0,64 g
Cloruro sódico	0,006 g	0,012 g	0,030 g	0,096 g

15

TABLA XIV

	Por cada vial de 5 dosis
Trihidrato de alfa-aminobencilpenicilina (200 mallas)	2,5 g
Lecitina	0,0395395 g
20	
Span 40	0,0186615 g
Tween 40	0,0525382 g
Citrato sódico anhidro, 100 mallas	0,0322036 g
p-hidroxibenzoato de metilo	0,0045 g
p-hidroxibenzoato de propilo	0,0005 g
25	
Carboximetilcelulosa	0,0282425 g

30



REIVINDICACIONES

1

1. Un procedimiento para la preparación de una composición antibacteriana, adecuada para su reconstitución con agua para formar una suspensión para uso intramuscular, cuyo procedimiento se caracteriza por mezclar una alfa-aminobencilpenicilina en partículas con un tamaño menor de unas 100 mallas con una solución en un disolvente orgánico de un agente superficialmente activo hidrofílico, fisiológicamente aceptable, y un agente superficialmente activo lipofílico, fisiológicamente aceptable, seguido de evaporación del disolvente para producir alfa-aminobencilpenicilina en partículas, recubierta con una mezcla de dichos agentes superficialmente activos, y pulverizar dicho material recubierto de forma que no más del 1 % en peso sea de un tamaño mayor de 200 mallas.

5

10

15

2. Un procedimiento según la Reivindicación 1, en el que el agente superficialmente activo lipofílico es lecitina, monopalmitato de sorbitano, trioleato de sorbitano o mezclas de los mismos.

20

3. Un procedimiento según la Reivindicación 2, en el que el agente superficialmente activo hidrofílico es un derivado polioxialquilénico de monopalmitato de sorbitano o de trioleato de sorbitano.

25

4. Un procedimiento según la Reivindicación 3, en el que el disolvente está seleccionado entre cloroformo, cloruro de metileno, tricloroetileno, éter y éter de petróleo.

5. Un procedimiento según la Reivindicación 4, en el que la alfa-aminobencilpenicilina es la propia alfa-aminobencilpenicilina.

30

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



1

"UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE UNA COMPOSICION ANTIBACTERIANA".

5

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

Madrid, 17 Enero 1.969

BERNARDO UNGRIA

P.P.

10

15

20

25

30