

RAN 4410/54-k

366012



| | |
|------------------------|------|
| SECCION TECNICA | |
| CLASIFICACION I. P. C. | |
| CLAS. C/2 | A 61 |
| SUBCLASE K | K |

P A T E N T E
D E
I N V E N C I O N

por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE UNA COMPOSICIÓN FARMACEUTICA", a favor de la firma F. HOFFMANN-LA ROCHE & CIE. S.A., residente en BASILEA (Suiza).

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

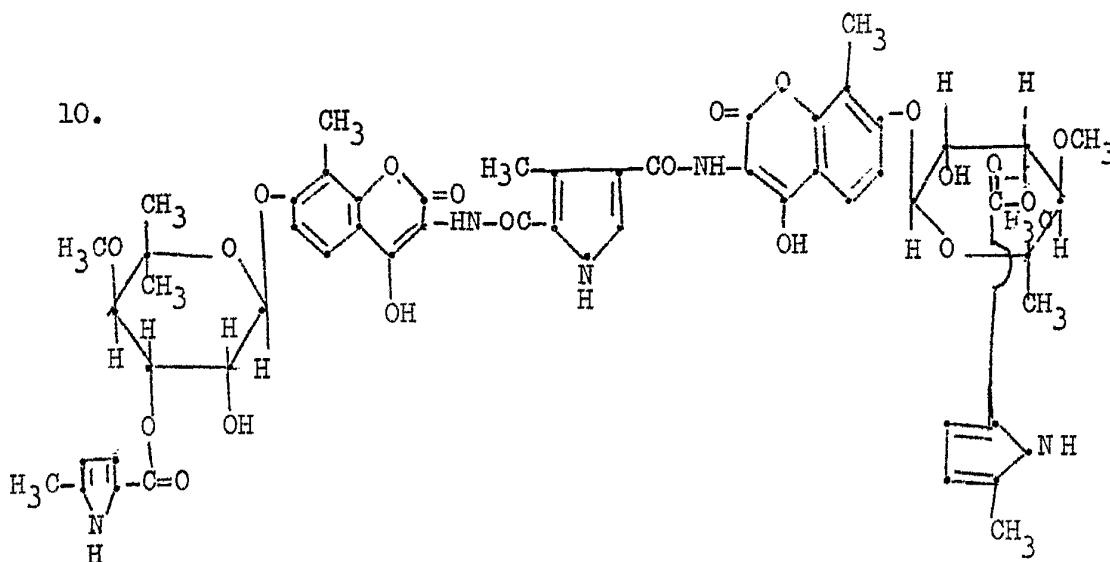
Este invento proporciona composiciones terapéuticas que contienen el antibiótico cumermicina como ingrediente de principio activo.

- El antibiótico cumermicina es asequible por cultivo
5. del Streptomyces hazeliensis var. hazeliensis nov. sp., organismo aislado de una muestra de tierra obtenida en Matane, Gaspe, Canada. Un cultivo del organismo ha sido depositado en la colección de microorganismos del Departamento de Agricultura de los Estados Unidos, Northern Utilization Research and Development División, Peoria, Illinois, con el número de registro NRRL 2938

**POOR
QUALITY**



Los procedimientos para producir el antibiótico, que se describen, por ejemplo, en la patente belga número 665.237, dan por resultado un complejo^{bruto} de compuestos antibióticos. De este complejo pueden aislarse a lo menos cinco componentes activos y una fracción inactiva. De los componentes activos, el compuesto designado como cumermicina A₁ es el de mayor actividad. La cumermicina A₁ está totalmente metil-pitolada y tiene la fórmula siguiente:



15. La utilidad de la cumermicina ha estado limitada en el pasado por su escasa e inconsistente absorción en la corriente sanguínea desde el tracto gastrointestinal, cuando



se la administra por via oral. En consecuencia, para compensar las insatisfactorias características de absorción del medicamento, ha sido preciso administrar la cumermicina en dosis orales elevadas a fin de obtener niveles en sangre

5. terapéuticamente eficaces. Esta solución del problema, sin embargo, deja mucho que desear porque es inherente de la administración de dosis altas de cumermicina el riesgo de reacciones tóxicas graves, por ejemplo trastornos gastrointestinales.
10. Se ha descubierto ahora que las composiciones que contienen cumermicina en mezcla con un compuesto elegido en el grupo constituido por la glucosamina, la N-acetil-glucosamina, la N-acetil-galactosamina, las mezclas de dos o más de las aminas anteriores, una sal de dichas
15. aminas con un ácido medicinalmente aceptable, las mezclas de dos o más de estas sales, una sal de fosfato polimérica soluble en agua, una mezcla de una sal de fosfato polimérica soluble en agua con una amina de azúcar o una sal de una amina de azúcar con un ácido medicinalmente aceptable,
20. dimetilacetamida, ureas y mezclas de dimetilacetamida y urea, proporcionan niveles altos en sangre cuando se administran por via oral, incluso en dosificaciones relativamente bajas.

- De consiguiente, las composiciones de este
25. invento se caracterizan por comprender una mezcla de:



- (1) ácido libre de cumermicina o una sal respectiva con una base medicinalmente aceptable y (2) un compuesto elegido en el grupo constituido por la glucosamina, la N-acetil-glucosamina, la N-acetil-galactosamina, las
5. mezclas de dos o más de las aminas anteriores, una sal de estas aminas con un ácido medicinalmente aceptable, las mezclas de dos o más de estas sales, una sal de fosfato polimérica soluble en agua, una mezcla de una sal de fosfato polimérica soluble en agua con una amina de azúcar
10. o una sal de una amina de azúcar con un ácido medicinalmente aceptable, dimetilacetamida, urea y las mezclas de dimetilacetamida y urea.

- En la realización del invento puede usarse cualquier componente terapéuticamente activo del complejo de
15. cumermicina. Tal componente puede emplearse en forma del ácido libre o en forma de una sal del ácido libre. Así, son aptas para el uso las sales de ácido libre de cumermicina, como las sales de metal alcalino, por ejemplo sodio, potasio y litio. Asimismo pueden usarse las sales amínicas de ácido
20. libre de cumermicina, como la sal dietanolamínica o la sal trietanolamínica de la cumermicina. En la modalidad preferida del invento, se emplea la cumermicina A_1 , ya sea el ácido libre, ya sea una sal respectiva de metal alcalino, por ejemplo la sal monosódica. Debe entenderse que las
25. sales de cumermicina mencionadas antes son meramente ilus-



- traciones de las sales que se emplean en la práctica del invento y que dicha reseña no implica limitación en la práctica del invento. Por lo general, puede emplearse una sal de cumermicina con cualquier base medicinalmente
5. aceptable. En los párrafos que siguen, la expresión "cumermicina" se utilizará para denotar, colectivamente o de modo individual, los componentes activos del complejo de cumermicina, tanto en forma del ácido libre como en forma de las sales respectivas con una base medicinalmente aceptable.
10. Las composiciones terapéuticas se producen mezclando la cumermicina con los compuestos mencionados antes.
- Este invento implica también, por lo tanto, un procedimiento para la preparación de una composición farmacéutica, procedimiento que comprende mezclar (1) ácido
15. libre de cumermicina, o una sal respectiva con una base medicinalmente aceptable, y (2) un compuesto elegido en el grupo constituido por la glucosamina, la N-acetil-glucosamina, la N-acetil-galactosamina, las mezclas de dos o más de las aminas anteriores, una sal de estas aminas con un
20. ácido medicinalmente aceptable, las mezclas de dos o más de estas sales, una sal de fosfato polimérica soluble en agua, una mezcla de una sal de fosfato polimérica soluble en agua con una amina de azúcar o una sal de una amina de
25. azúcar con un ácido medicinalmente aceptable, dimetilacetamida, urea y mezclas de dimetilacetamida y urea.



Entre los compuestos útiles para mezclar con la cumermicina, pueden utilizarse las sales de adición de ácido de la glucosamina, la N-acetil-glucosamina y la N-acetil-galactosamina, lo mismo que las propias bases libres. En

5. general, pueden emplearse sales de glucosamina, de N-acetil-glucosamina y de N-acetil-galactosamina con cualquier ácido medicinalmente aceptable. Dichos ácidos pueden ser de naturaleza inorgánica u orgánica e incluyen, por ejemplo, el ácido clorhídrico, el ácido sulfúrico, el ácido nítrico, el ácido

10. fosfórico, el ácido palmítico, el ácido estearico, etc. En la práctica preferida del invento, sin embargo, la amina se utiliza en forma de la base libre.

Como se ha indicado antes, las composiciones de este invento se producen con facilidad. El método preparatorio implica mezclar simplemente la cumermicina con la glu-

15. cosamina, la N-acetil-glucosamina o la N-acetil-galactosamina, por ejemplo, o con una sal de adición de ácido de dicha amina o una mezcla de dos o más de tales aminas o de sales respectivas. Por lo general, la etapa de mezcla se efectúa sin ayuda

20. de disolvente. Sin embargo, si se desea, pueden mezclarse los ingredientes en un vehículo líquido que sea disolvente para ambos. La cantidad de cumermicina y la cantidad de amina, tanto en forma de base libre como de sal respectiva, que se usan para producir las composiciones son variables dentro

25. de ciertos límites prescritos. En general, las composi-



ciones de este invento contienen de 0,1 parte en peso, aproximadamente, a 50 partes en peso, aproximadamente, de amina o sal respectiva por cada parte en peso presente de cumermicina. Las composiciones que se producen

5. en la modalidad preferida del invento contienen, sin embargo, de 1 parte en peso aproximadamente a 10 partes en peso, aproximadamente, de amina o sal respectiva por cada parte en peso presente de cumermicina.

Las sales de fostato poliméricas que se usan

10. alternativamente en la práctica de este invento son compuestos solubles en agua. En forma de una solución al 5% en agua, estas sales tienen un pH superior a 8,5 aproximadamente. En la modalidad preferida del invento, se usa una sal de fosfato polimérica de metal alcalino, soluble en

15. agua. Aptitud particularmente buena para el uso tienen, por ejemplo, el pirofosfato tetrasódico y el polifosfato trisódico. Sin embargo, pueden emplearse, si se desea, otras sales alcalinometálicas de esta índole; por ejemplo, el pirofosfato potásico.

20. Como se ha indicado antes, la sal de fosfato polimérica puede usarse sola o en mezcla con una amina de azúcar, una mezcla de aminas de azúcar, una sal de una amina de azúcar con un ácido medicinalmente aceptable o una

25. mezcla de dichas sales. Así, por ejemplo, la sal de fosfato polimérica puede usarse en mezcla con N-metil-glucamina



- o una sal de adición de ácido de la N-metil-glucamina; glucosamina o una sal de adición de ácido de la glucosamina; N-acetil-glucosamina o una sal de adición de ácido de la N-acetil-glucosamina; o N-acetil-galactosamina o una sal de adición de ácido de la N-acetil-galactosamina. También pueden emplearse, si se desea, mezclas de estas aminas de ácido y sales de aminas de ácido. En general, en la realización de este invento puede emplearse cualquier sal de amina de azúcar con un ácido medicinalmente aceptable. Estos
5. ácidos incluyen, por ejemplo, los ácidos de naturaleza inorgánica u orgánica, como el ácido clorhídrico, el ácido sulfúrico, el ácido nítrico, el ácido fosfórico, el ácido palmítico, el ácido esteárico, etc. La cantidad de amina de azúcar o sal de amina de azúcar que se usa en tal moda-
10. lidad del invento es variable dentro de un intervalo bastante amplio. Por lo general, sin embargo, la cantidad en peso de amina de azúcar o de sal que se utiliza no excede de unas 10 veces la cantidad de la sal de fosfato polimérica utilizada. En estas modalidades del invento en que se
15. emplea una amina de azúcar o una sal de amina de azúcar, se prefiere usar una mezcla que comprenda partes aproximadamente iguales, en peso, de la sal de fosfato soluble en agua y la amina de azúcar o la sal respectiva.

- El método para preparar las composiciones que
25. contienen la sal de fosfato polimérica implica mezclar



- simplemente con la cumermicina la sal de fosfato polimérica soluble en agua (por ejemplo, el pirofosfato tetrasódico, el polifosfato trisódico, etc.), sola en mezcla con la amina de azúcar o la sal respectiva. En general, la etapa de
5. mezcla se efectua sin ayuda de disolvente. No obstante, si se desea, pueden mezclarse los ingredientes en un vehículo líquido que sea disolvente para el antibiótico y para la sal de fosfato polimérica. Las cantidades de cumermicina y de sal de fosfato polimérica soluble en agua que se
10. emplean para producir las composiciones de este invento son variables dentro de ciertos limites prescritos. En general, las composiciones contienen de 0,1 parte en peso, aproximadamente, a 50 partes en peso, aproximadamente, de la sal de fosfato polimérica soluble en agua por cada parte
15. en peso de cumermicina presente. Las composiciones que se producen en la modalidad preferida del invento contienen de 1 parte en peso, aproximadamente, a 10 partes en peso, aproximadamente, de la sal de fosfato polimérica por cada parte en peso de cumermicina presente. Como se ha indicado
20. antes, la amina de azúcar, o una sal respectiva de adición de ácido, puede introducirse en el producto en cantidad que no exceda de unas 10 veces el peso de la sal polimérica soluble en agua presente en él. En los productos preferidos del invento, la cantidad de amina de azúcar o de sal
25. respectiva no excede del peso de sal de fosfato polimérica



presente.

- También la preparación de composiciones que contengan cumermicina y dimetilacetamida y/o urea implica mezclar o disolver dichos compuestos. Por lo general, la
5. etapa de mezcla se efectua sin ayuda de disolvente. No obstante, si se desea, pueden mezclarse los ingredientes en un vehículo líquido que sea disolvente para ambos. En los casos en que se use la urea como agente reforzador del nivel sanguíneo, puede fundirse la urea por calentamiento hasta unos 132°C y disolverse la cumermicina en la fusión.
10. El enfriamiento y la molturación de la masa sólida de partículas finas con buenas propiedades de absorción. La cantidad de cumermicina y la cantidad de dimetilacetamida y/o urea que se usan para producir las composiciones son variables dentro de ciertos límites prescritos. En general, las
15. composiciones del invento contienen de 0,1 parte en peso, aproximadamente, a 50 partes en peso, aproximadamente, de dimetilacetamida, de urea o de mezcla de dimetilacetamida y urea por cada parte en peso de cumermicina presente. Las
20. composiciones que se producen en la modalidad preferida del invento contienen, sin embargo, de 1 parte en peso, aproximadamente, a 10 partes en peso, aproximadamente, de dimetilacetamida, de urea o de mezcla de dimetilacetamida y urea por cada parte en peso de cumermicina presente.
25. Las composiciones de este invento pueden final-



mente elaborarse para formar preparados farmacéuticos que sean aptos para administración oral.

Estos preparados farmacéuticos pueden tener forma sólida; por ejemplo, de pastillas, grageas, o cápsulas.

5. Las pastillas pueden ser de una o de varias capas y pueden estar recubiertas. En alternativa, los preparados pueden tener forma líquida; por ejemplo, de soluciones, emulsiones o suspensiones. Al producir estos preparados farmacéuticos se emplean coadyuvantes y excipientes convencionales aceptables farmacéuticamente, de naturaleza tanto orgánica como inorgánica.
10. Dichos coadyuvantes y excipientes incluyen el agua, la gelatina, la lactosa, los almidones, el estearato de magnesio, el talco, los aceites vegetales, las gomas, las jaleas de petróleo, el glicerol, el alcohol etílico, el propilenglicol y otros materiales de esta índole. Los métodos y las técnicas, lo mismo que los coadyuvantes y los excipientes, que se usan al formular las composiciones de este invento en formas particulares sólidas de dosificación oral son de fácil evidencia para los expertos en la materia.
15. Por ejemplo, las composiciones, con excipientes y coadyuvantes farmacéuticos apropiados o sin ellos, pueden envasarse en cápsulas de cáscara dura o blanda. En alternativa, las composiciones pueden comprimirse formando pastillas que, si se desea, pueden llevar cobertura de película o de azúcar.
20. La manera como estas composiciones se formulan en preparados
- 25.



farmacéuticos líquidos (por ejemplo, soluciones) para administración oral es asimismo evidente para los expertos en la materia.

- Por ejemplo, para producir las soluciones, la mezcla de cumermicina y amina o de cumermicina y sal de amina de azúcar puede disolverse en un disolvente farmacéuticamente aceptable. En una modalidad alternativa del invento, la cumermicina y la amina, la sal de amina o la mezcla de dos o más aminas o sales de amina puede añadirse por separado a los excipientes o coadyuvantes farmacéuticos, líquidos o sólidos, para formar, in situ, la mezcla deseada de medicamento y de agente o agentes reforzadores del nivel sanguíneo.
- 5.
- 10.

- Las mismas operaciones pueden efectuarse, cuando se producen composiciones farmacéuticas que contienen la mezcla de cumermicina y sal de fosfato polimérica, composiciones que pueden contener también, como componentes facultativos, aminas de azúcar y sales de aminas de azúcar, sobre la mezcla de cumermicina con dimetilacetamida o con urea o una mezcla de dimetilacetamida y urea.
- 15.

- Además de los componentes esenciales que se han reseñado antes, las composiciones de este invento pueden contener otros ingredientes, algunos de los cuales parecen completar la facultad de la dimetilacetamida y/o de la urea de producir niveles altos de cumermicina en la sangre. Tales ingredientes incluyen, por ejemplo, los ácidos carboxílicos
- 20.
- 25.



orgánicos y las sales de ácidos carboxílicos orgánicos.

Entre los ácidos que pueden usarse como componentes facultativos en la práctica de este invento figuran los ácidos

monocarboxílicos alifáticos con una longitud de 2 a 20 áto-

5. mos de carbono de la cadena de carbono, como el ácido acético, el ácido propiónico, el ácido oléico, el ácido esteárico, el ácido láurico, etc. También pueden emplearse sales de ácido glucónico; por ejemplo, el gluconato sódico, Complementariamente, pueden usarse en mezcla con la dime-
10. tilacetamida y/o/urea^{la} aceites vegetales, como aceite de maíz o aceite de cártamo, lo mismo que monoésteres, diésteres y triésteres de glicerol, por ejemplo monooleato de glicerilo, monoestearato de glicerilo, dioleato de glicerilo, triacetato de glicerilo, etc. El invento contempla
15. además el uso, en combinación con los ingredientes activos citados antes, de ésteres de polioxietilen-sorbitan; por ejemplo, el monooleato el polioxietilen-20-sorbitan, que se halla en el comercio con la marca registrada Tween 80, el monoestearato de polioxietilen-20-sorbitan, que se halla
20. en el comercio con la marca registrada Tween 60, y de ciertos éteres polioxietilénicos, por ejemplo el éter polioxietilénico de aceite de ricino, que se halla en el comercio con la marca registrada Emulphor EL 620. Complementariamente, pueden usarse como aditivos polietilenglicoles y productos obtenidos por condensación de óxido de
25. etileno con un condensado de propilenglicol y óxido de pro-



pileno. La cantidad de ingredientes optativos que se usa en la práctica del invento es variable dentro de ciertos límites descritos. Por lo general, sin embargo, se prefiere que la cantidad de estos ingredientes optativos presente en las composiciones no exceda del peso del ingrediente mezclado con la cumermicina.

5. La cantidad de excipientes y coadyuvantes farmacéuticos inertes que se usa para producir las diversas formas de dosificación varía según las propiedades y las características de los excipientes o coadyuvantes utilizados y según la naturaleza de la forma de dosificación que haya de formularse. En general, sin embargo, los preparados farmacéuticos de este invento en forma de dosificación unitaria, suministran de unos 10 mg de cumerricina a unos 400 mg de cumermicina. La frecuencia con que se administran los preparados farmacéuticos de este invento varía según el nivel de medicamento activo presente en ellos y las necesidades y requerimientos del sujeto que ha de tratarse. Por lo general, sin embargo, en el caso de cápsulas o pastillas que contengan 50 mg de cumermicina una dosis típica para adultos es la de una pastilla o cápsula cuatro veces al día o cada seis horas. En el caso de una cápsula o pastilla que contenga 100 mg de cumermicina, una dosis típica para adultos sería la de una cápsula dos veces al día o cada doce horas. Debe entenderse, no obstante, que las dosis indicadas aquí son únicamente ejemplos y que no pretenden limitar el alcance ni la práctica
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.



de este invento. En cualquier caso particular, la dosis puede ajustarse para que satisfaga las necesidades y los requerimientos del sujeto que haya de tratarse.

Este invento sirve para proporcionar composiciones

5. farmacéuticas, en forma de dosificación unitaria, que contienen cumermicina como ingrediente activo. Las composiciones así producidas son aptas para usar en el tratamiento oral de las infecciones microbianas. Cuando así se usan, se obtienen niveles en sangre elevados, incluso con dosis relativamente
10. bajas. El invento, por lo tanto, tiene significativa importancia porque proporciona el medio para que la cumermicina pueda ser administrada por el propio sujeto, con la seguridad de que el ingrediente activo será absorbido en confianza y consistentemente en el torrente circulatorio. En el
15. pasado, la administración de cumermicina, en ausencia de personal adiestrado médicamente, no era factible por las dosis relativamente altas de cumermicina que se requerían para lograr de manera segura y consistente niveles en sangre terapéuticamente eficaces.
20. El invento apunta además a un método para incrementar la absorción en el torrente sanguíneo, a partir del tracto gastrointestinal, de la cumermicina administrada por vía oral, método que comprende administrar (1) cumermicina por vía oral en mezcla con (2) un compuesto elegido



- en el grupo constituido por la glucosamina, la N-acetil-glucosamina, la N-acetil-galactosamina, las mezclas de dos o más de las aminas anteriores, una sal de tales aminas con un ácido medicinalmente aceptable, las mezclas de dos
5. o más de estas sales, una sal de fosfato polimérica soluble en agua, una mezcla de una sal de fosfato polimérica soluble en agua con una amina de azúcar o una sal de amina de azúcar con un ácido medicinalmente aceptable, dimetilacetamida, urea y las mezclas de dimetilacetamida
10. y urea.

- 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 entender en sentido limita-
15. tivo.



EJEMPLO 1

En este ejemplo se depositaron en un recipiente apropiado los ingredientes que a continuación se mencionan, en las cantidades indicadas aquí

| 5. | <u>Ingredientes</u> | <u>mg por cápsula</u> |
|----|--|-----------------------|
| | Sal monosódica de cumermicina A ₁ | 50 |
| | Glucosamina | 200. |

Estos ingredientes se molieron ^{juntos} en un mortero, hasta uniformidad, y a continuación se envasó la mezcla en cápsulas de gelatina.

10.

EJEMPLO 2

En este ejemplo se depositaron en un recipiente apropiado los ingredientes que se citan a continuación, en las cantidades que aquí se indican:

15.

| | <u>Ingredientes</u> | <u>mg por cápsula</u> |
|--|--|-----------------------|
| | Sal monosódica de cumermicina A ₁ | 50 |
| | N-acetilglucosamina | 200. |

Estos ingredientes se molieron juntos en un mortero, hasta uniformidad, y a continuación se envasó la mezcla en capsulas de gelatina.

20.



EJEMPLO 3

En este ejemplo se depositaron en recipientes adecuados los ingredientes que se citan a continuación, en las cantidades que aquí se indican:

| 5. | <u>Ingredientes</u> | <u>mg por cápsula</u> |
|----|--|-----------------------|
| | Sal monosódica de cumermicina A ₁ | 50 |
| | N-acetil-galactosamina | 200. |

10. Se molieron juntos estos ingredientes en un mortero, hasta uniformidad, y a continuación se envasó la mezcla en cápsulas de gelatina.

EJEMPLO 4

15. Las composiciones producidas tal como se ha descrito en los ejemplos 1 a 3, inclusive, se administraron por vía oral a perros y a intervalos específicos se efectuaron determinaciones del nivel en sangre. Los exámenes sanguíneos se realizaron por un método de ensayo microbiológico de copa y placa, empleando el *Staphylococcus aureus* como organismo de prueba. La sensibilidad del ensayo es de 0,08 mcg/cc en la sangre, y la precisión del ensayo es superior a +20%.

20. Las determinaciones del nivel en sangre se efectuaron a las 3 y a las 6 horas de la administración oral de la composición.



Para fines de control, se administraron también a perros, por vía oral, cápsulas que contenían 50 mg de sal monosódica de cumermicina y que carecían de amina de azúcar o de sal de amina de azúcar y se efectuaron determinaciones del nivel en sangre a las 2 horas y a las 4 horas de la administración oral. Se tomó como control el promedio de varias de estas pruebas.

La tabla que sigue expone los resultados de la determinación del nivel en sangre.

| 10. Producto del | Dosis en mg/kg | Nivel en sangre, en mcg/cc, después de la administración, a las horas | | | |
|------------------|----------------|---|-----|-----|-----|
| | | 2 | 3 | 4 | 6 |
| Ejemplo 1 | 5 | - | 3,6 | - | 3,0 |
| Ejemplo 2 | 5 | - | 1,9 | - | 1,4 |
| 15. Ejemplo 3 | 5 | - | 2,9 | - | 2,3 |
| Control | 5 | 0,4 | - | 0,6 | - |

Los resultados anteriores demuestran que la administración oral de cumermicina, en mezcla con glucosamina, N-acetilglucosamina y N-acetilgalactosamina, refuerza su absorción en el torrente circulatorio.



EJEMPLO 5

En este ejemplo, se depositaron en un recipiente apropiado los ingredientes que se mencionan a continuación, en las cantidades que aquí se indican:

| 5. | <u>Ingredientes</u> | <u>mg por cápsula</u> |
|----|-------------------------------|-----------------------|
| | Sal monosódica de cumermicina | 50 |
| | Polifosfato trisódico | 200 |

Se molieron conjuntamente en un mortero los ingredientes citados, hasta uniformidad, y a continuación se envasó la mezcla en cápsulas de gelatina.

EJEMPLO 6

En este ejemplo se depositaron en un recipiente apropiado los ingredientes que se mencionan a continuación en las cantidades que aquí se indican:

| 15. | <u>Ingredientes</u> | <u>mg por cápsula</u> |
|-----|-------------------------------|-----------------------|
| | Sal monosódica de cumermicina | 50 |
| | Pirofosfato tetrasódico | 200 |

Se molieron conjuntamente en un mortero los ingredientes citados, hasta uniformidad, y a continuación se envasó la mezcla en cápsulas de gelatina.



EJEMPLO 7

En este ejemplo se depositaron en un recipiente apropiado los ingredientes que se mencionan a continuación, en las cantidades que aquí se indican:

| 5. | <u>Ingredientes</u> | <u>mg por cápsula</u> |
|----|-------------------------------|-----------------------|
| | Sal monosódica de cumermicina | 50 |
| | Pirofosfato tetrasódico | 100 |
| | N-metil-glucamina | 100 |

Se molieron conjuntamente en un mortero los ingredientes citados, hasta uniformidad, y a continuación se envasó la mezcla en cápsulas de gelatina.

EJEMPLO 8

Se administraron a perros, por vía oral, las composiciones producidas tal como se ha descrito en los ejemplos 5 a 7 inclusive, y se efectuaron a intervalos específicos determinaciones del nivel en sangre. Los exámenes sanguíneos se efectuaron por un método de ensayo microbiológico de copa y placa, utilizando como organismo de prueba el *Staphylococcus aureus*. La sensibilidad de la prueba es de 0,08 mg/cc en sangre, y la precisión de la prueba es superior a ± 20 . Las determinaciones del nivel en sangre se realizaron a las 3 horas y a las 6 horas de la administración oral de la composición. Para fines de control,



- se administraron también por vía oral a una serie de perros cápsulas que contenían 50 mg de sal monosódica de cumermicina y que carecían de sal de fosfato polimérico y de amina de azúcar y se realizaron determinaciones de los niveles en sangre a las 2 horas y a las 4 horas de la administración:
5. oral.

La tabla que sigue expone los resultados de la determinación del nivel en sangre.

| 10. | Producto del | Dosis, en mg/kg | Nivel en sangre, en mcg/cc, después de la administración, a las horas | | | |
|-----|--------------|--------------------|--|-----|-----|-----|
| | | | 2 | 3 | 4 | 6 |
| | Ejemplo 5 | 5 | - | 1,9 | - | 1,7 |
| | " 6 | 5 | - | 2,4 | - | 1,2 |
| 15. | " 6 | 2,5 | - | 1,3 | - | 1,2 |
| | " 7 | 5 | - | 3,2 | - | 2,0 |
| | " 7 | 2,5 | - | 3,0 | - | 2,6 |
| | Control | 5 | 0,4 | - | 0,6 | - |

20. Los resultados anteriores demuestran que la administración oral de cumermicina en mezcla con una sal de fosfato polimérico, ya sea sola o en combinación con la amina de azúcar N-metil-glucamina, refuerza la absorción de aquella en el torrente sanguíneo.



EJEMPLO 9

En este ejemplo se disolvieron 100 partes en peso de la sal monosódica de cumermicina en 400 partes en peso de dimetilacetamida. La solución así obtenida se

5. envasó en cápsulas de gelatina de cáscara dura, para formar cápsulas que contenían cada una 100 mg de la sal monosódica de cumermicina y 400 mg de dimetilacetamida.

La solución producida tal como se ha descrito en el párrafo anterior se administró por vía oral a perros y

10. se realizaron a intervalos específicos determinaciones del nivel en sangre. Los exámenes sanguíneos se realizaron por el método de ensayo microbiológico de copa y placa, utilizando como organismo de prueba el *Staphylococcus aureus*. Las determinaciones del nivel en sangre se realizaron 1, 2,

15. 4, 7 y 24 horas después de la administración oral de las cápsulas. Para fines de control, se administraron también por vía oral a un perro cápsulas que contenían 50 mg de la sal monosódica de cumermicina y que carecían de dimetilacetamida y se realizaron determinaciones del nivel en sangre

20. a las 2 y a las 4 horas de la administración oral.

La tabla que sigue expone los resultados de las determinaciones del nivel en sangre.



| Producto del | Dosis en mg/kg | Nivel en sangre, en mcg/cc, después de la administración, a las horas | | | | |
|--------------|----------------|---|-----|-----|---|----|
| | | 1 | 2 | 4 | 7 | 24 |
| Ejemplo 9 | 50 | 0,1 | 0,3 | 30 | 3 | 1 |
| 5. Control | 5 | - | 0,4 | 0,6 | - | - |

Los resultados anteriores demuestran que la administración oral de cumermicina en forma de solución en dimetilacetamida refuerza la absorción del medicamento activo en el torrente sanguíneo.

EJEMPLO 10

(a) En este ejemplo se produjo una composición mezclando 50 partes en peso de la sal monosódica de cumermicina con 300 partes en peso de urea. Se envasó la mezcla seca en cápsulas de gelatina de cáscara dura, para formar cápsulas que contenían cada una 50 mg de la sal monosódica de cumermicina y 300 mg de urea.

(b) Se produjo una segunda composición utilizando 50 partes en peso de la sal monosódica de cumermicina y 250 partes en peso de urea. En este caso, la mezcla de sal



monosódica de cumermicina y urea se calentó a temperatura superior a su punto de fusión y luego se enfrió hasta la temperatura ambiente la masa fundida. El producto sólido que se obtuvo con el enfriamiento se desmenuzó para formar partículas pequeñas. Se envasó el producto en cápsulas de gelatina de cáscara dura para formar cápsulas que contenían cada una 50 mg de la sal monosódica de cumermicina y 250 mg de urea.

(c) Se produjo un tercer producto calentando a temperatura por encima de su punto de fusión una mezcla de 10 partes en peso de la sal monosódica de cumermicina y 50 partes en peso de urea. Se dejó enfriar la mezcla hasta la temperatura ambiente y luego se desmenuzó el producto sólido así obtenido, para formar partículas relativamente finas.

15. Estas partículas se envasaron en cápsulas de gelatina de cáscara dura para formar cápsulas que contenían cada una 10 mg de la sal monosódica de cumermicina y 50 mg de urea.

(d) Las composiciones producidas tal como se ha descrito en los párrafos (a) a (c), inclusive, de este ejemplo se administraron por vía oral a perros y a intervalos específicos se efectuaron determinaciones del nivel en sangre. Los exámenes sanguíneos se realizaron por el método de ensayo microbiológico de copa y placa, utilizando como organismo de prueba el *Staphylococcus aureus*. Las determinaciones del nivel sanguíneo se realizaron 1, 2, 4, 7 y 24 horas



- después de la administración oral de las cápsulas. Para fines de control, se administraron también por vía oral a perros cápsulas que contenían 50 mg de la sal monosódica de cumermicina y que carecían de urea y se efectuaron determinaciones del nivel en sangre a las 2 y a las 4 horas de la administración oral.

La tabla que sigue expone los resultados de las determinaciones del nivel en sangre.

| 10. | Producto del | Dosis, en mg/kg | Nivel en sangre, en mcg/cc, después de la administración, a las horas | | | | |
|-----|---------------|-----------------------|---|-----|------|---|----|
| | | | 1 | 2 | 4 | 7 | 24 |
| | Ejemplo 9 (a) | 5 | - | 2,5 | 0,08 | - | - |
| 15. | " 9 (b) | 5 | - | 3 | 3 | - | - |
| | " 9 (c) | 1 | - | 1,5 | 1,5 | - | - |
| | Control | 5 | - | 0,4 | 0,6 | - | - |

- Los resultados anteriores muestran que la administración oral de cumermicina combinada con urea refuerza la absorción del medicamento activo en la corriente sanguínea.



EJEMPLO 11

En este ejemplo se preparó una mezcla utilizando 100 partes en peso de sal monosódica de cumermicina, 300 partes en peso de dimetilacetamida y 100 partes en peso de ácido oléico. La mezcla así producida se envasó en cápsulas de gelatina de cáscara dura y se administró por vía oral a perros. Las determinaciones del nivel en sangre se efectuaron de la manera que se ha descrito en el Ejemplo 9. Se efectuó un experimento de control utilizando cápsulas de cáscara dura que contenían 50 mg de sal monosódica de cumermicina y carecían de dimetilacetamida o de ácido oléico.

La tabla que sigue expone los resultados de las determinaciones del nivel en sangre.

| 15. | Producto del | Dosis, en mg/kg | Niveles en sangre, en mcg/cc, después de la administración, a las horas | | | | |
|-----|--------------|-----------------------|--|-----|-----|---|-----|
| | | | 1 | 2 | 4 | 7 | 24 |
| | Ejemplo 11 | 50 | 10 | 3 | 3 | 1 | 0,1 |
| 20. | Control | 5 | - | 0,4 | 0,6 | - | - |



EJEMPLO 12

- En este ejemplo los productos se prepararon mezclando los ingredientes que a continuación se reseñan, en las cantidades aquí indicadas, y envasando en cápsulas de gelatina de cáscara dura las mezclas resultantes.
- 5.

| | Ingredientes | Cantidad, en mg por cápsula | | | | |
|-----|-------------------------------|-----------------------------|-----|-----|-----|-----|
| | | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 10. | Sal monosódica de cumermicina | 100 | 100 | 100 | 50 | 10 |
| | Dimetilacetamida | 250 | 250 | 250 | 200 | 200 |
| | Tween 80 | 250 | - | - | - | - |
| | Emulphor EL-620 | - | 250 | - | - | - |
| | Pluronic F-68 | - | - | 250 | - | - |
| 15. | Urea | - | - | - | 250 | 250 |

- Los productos así obtenidos se administraron por vía oral a perros y se realizaron determinaciones del nivel en sangre de la manera que se ha descrito en el Ejemplo 9.
20. Para fines de control, se administraron por vía oral a perros cápsulas que contenían 50 mg de la sal monosódica de cumermicina y que carecían de todo agente reforzante del nivel en sangre y se efectuaron determinaciones del nivel



en sangre a las 2 y a las 4 horas de la administración oral. Los resultados de estas determinaciones están expuestos en la tabla que sigue:

| 5. | Producto N ^o | Dosis en mg/kg | Niveles en sangre, en mcg/cc, después de la administración, a las horas | | | | |
|-----|-------------------------|----------------|---|-----|-----|----|----|
| | | | 1 | 2 | 4 | 7 | 24 |
| | 1 | 50 | 2,7 | 2,7 | 2,7 | - | 1 |
| | 2 | 50 | 3,3 | 3,3 | 10 | 10 | 3 |
| 10. | 3 | 50 | 3 | 3 | 3 | 1 | 1 |
| | 4 | 5 | - | 3 | 3 | - | - |
| | 5 | 1 | ND ⁺ | 3 | - | - | - |
| | Control | 5 | - | 0,4 | 0,6 | - | - |

15. ND⁺ no detectable (es decir, inferior a 0,08 mcg/cc).

EJEMPLO 13

20. En este ejemplo se prepararon los productos mezclando los ingredientes que a continuación se reseñan, en las cantidades indicadas, y envasando luego estas mezclas en cápsulas de gelatina de cáscara dura.



| Ingredientes | Cantidad, en mg por cápsula | | |
|--|-----------------------------|-----|-----|
| | 1 | 2 | 3 |
| Sal monosódica de cumermicina | 50 | 50 | 50 |
| 5. Dimetilacetamida | 200 | 200 | 200 |
| Triacetina | 300 | - | - |
| Triglicéridos de cadena mediana ⁺ | - | 300 | - |
| Aceite de maíz | - | - | 300 |
| Agua | - | - | - |

10. ⁺ Triglicéridos de cadena mediana: una fracción líquida escogida, hecha de aceite de coco. Lo expende la Drew Chemical Company.

15. Las mezclas anteriores se administraron por vía oral a perros y se efectuaron determinaciones del nivel en sangre de la manera que se ha descrito en el Ejemplo 9. Para fines de control, se administraron también a perros cápsulas que contenían 50 mg de la sal monosódica de cumerminina y que carecían de agente reforzante del nivel en sangre y se determinaron los niveles en sangre. Los resultados de
20. tales determinaciones están expuestos en la tabla que sigue:



| Producto N° | Dosis, en mg/kg | Niveles en sangre, en mcg/cc, después de la administración, a las horas | | | | |
|-------------|-----------------------|---|------|-----|---|----|
| | | 1 | 2 | 4 | 7 | 24 |
| 1 | 5 | - | 0,15 | 1,3 | - | - |
| 5. 2 | 5 | 1 | 30 | 10 | - | - |
| 3 | 5 | - | 0,3 | 2,5 | - | - |
| Control | 5 | - | 0,4 | 0,6 | - | - |

10. EJEMPLO 14

En este ejemplo se preparó una solución del tipo de elixir, por depositación de los ingredientes que a continuación se reseñan en un recipiente apropiado, a fin de formar un producto que contuviera, por cc de solución,

15. 25 mg de la sal monosódica de cumermicina, 9% en peso de dimetilacetamida, 35% en peso de polietilenglicol, 35% en peso de alcohol etílico y 10% en peso de agua. Se administró la solución por vía oral a perros, en dosis de 50 mg/kg de peso corporal, y se determinaron los niveles en sangre

20. a 1, 2, 4, 7 y 24 horas de la administración oral. Los resultados de las determinaciones del nivel en sangre fueron los siguientes:



| | | |
|----|----------|-------------|
| | 1 hora | 0,3 mcg/cc |
| | 2 horas | 1,3 mcg/cc |
| | 4 horas | 2,5 mcg/cc |
| | 7 horas | 0,04 mcg/cc |
| 5. | 24 horas | 0,04 mcg/cc |

EJEMPLO 15

En este ejemplo se mezclaron 50 partes en peso de la sal monosódica de cumermicina con 15 partes en peso de cloruro de aluminio anhidro, para formar un complejo de sal de aluminio y cumermicina. Luego se añadió el complejo a 400 partes en peso de dimetilacetamida que contenían 25 partes en peso de gluconato sódico. El producto así obtenido se envasó en cápsulas de cáscara dura, para formar cápsulas que contenían cada una el equivalente de 50 mg de la sal monosódica de cumermicina.

El producto obtenido tal como se ha descrito en el párrafo anterior se administró por vía oral a perros y se efectuaron determinaciones del nivel en sangre de la manera que se ha descrito en el Ejemplo 9. Para fines de control, se administraron también por ^{vía} oral a perros cápsulas que contenían 50 mg de la sal monosódica de cumermicina y que carecían de dimetilacetamida y de gluconato sódico y a continuación se determinaron los niveles en sangre. Los resul-



tados de las determinaciones del nivel en sangre se exponen en la tabla que sigue:

| 5. | Producto del | Dosis, en mg/kg | Niveles en sangre, en mcg/cc, después de la administración, a las horas | | | | |
|----|--------------|-----------------------|---|-----|-----|------|------|
| | | | 1 | 2 | 4 | 7 | 24 |
| | Ejemplo 15 | 50 | 0,3 | 1,3 | 2,5 | 0,04 | 0,04 |
| | Control | 5 | - | 0,4 | 0,6 | - | - |

10. EJEMPLO 16

En este ejemplo se preparó un producto mezclando 50 partes en peso de la sal monosódica de cumermicina, 100 partes en peso de urea y 100 mg de N-metilglucamina. Envasando la mezcla en cápsulas de gelatina de cáscara dura, se formaron cápsulas que contenían cada una 50 mg de la sal monosódica de cumermicina, 100 mg de urea y 100 mg de N-metilglucamina.

La composición de este ejemplo se administró por vía oral a perros y se efectuaron, de la manera que se ha descrito en el Ejemplo 9, determinaciones del nivel en sangre. Para fines de control, se administraron también a perros por vía oral, cápsulas que contenían 50 mg de la sal monosódica de cumermicina y que carecían de urea y de N-me-



tilglucamina y se determinaron los niveles en sangre. Los resultados de estas determinaciones están expuestos en la tabla que sigue:

| 5. | Producto de | Dosis, en mg/kg | Niveles en sangre, en mcg/cc, después de la administración, a: | |
|-----|-------------|-----------------------|---|----------------|
| | | | 3 las horas | 6 las horas |
| | Ejemplo 16 | 5 | 2,6 | 1,8 |
| 10. | Control | 5 | 0,4 | 0,6 |



N O T A

Descrito el objeto del presente invento, se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones, con prioridad de la solicitud de patentes estadounidenses seriales núms. 721.154, 721.155 y 721.156, todas ellas del 15 de Abril de 1968, existiendo en las mismas unidad de invención.

5. 1. Procedimiento para la preparación de una composición farmacéutica, caracterizado por mezclarse: (1) ácido libre de cunermicina, o una sal respectiva con una base medicinalmente aceptable, y (2) un compuesto elegido en el grupo constituido por la glucosamina, la N-acetil-glucosamina, la N-acetil-galactosamina, las mezclas de dos o más de las aminas anteriores, una sal de estas aminas con un ácido medicinalmente aceptable, las mezclas de dos o más de estas sales, una sal de fosfato polimérica soluble en agua, una mezcla de una sal de fosfato polimérica soluble en agua con una amina de azúcar o una sal de una amina de azúcar con un ácido medicinalmente aceptable, dimetilacetamida, urea y mezclas de dimetilacetamida y urea.
- 10.
- 15.
20. 2. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por usarse de 0,1 parte en peso, aproximadamente, a 50 partes en peso, aproximadamente, del citado ingredien-



te (2) por cada parte en peso del citado ingrediente (1).

3. Procedimiento según las reivindicaciones 1 o 2, caracterizado por usarse ácido libre de cumermicina A_1 .

5. 4. Procedimiento según las reivindicaciones 1 o 2, caracterizado por usarse una sal del ácido libre de cumermicina A_1 con una base medicinalmente aceptable.

5. Procedimiento según la reivindicación 4, caracterizado por usarse la sal monosódica de cumermicina A_1 .

10. 6. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado por usarse glucosamina.

7. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado por usarse N-acetil-glucosamina.

15. 8. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado por usarse N-acetil-galactosamina.

9. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado por usarse polifosfato trisódico.

20. 10. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado por usarse pirofosfato tetrasódico.



11. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado por usarse pirofosfato tetrasódico en mezcla con N-metil-glucamina.
12. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado por usarse dimetilacetamida.
5. 13. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado por usarse urea.
14. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado por usarse una mezcla de dimetilacetamida y urea.
10. 15. Procedimiento, según las reivindicaciones precedentes para la preparación de una composición farmacéutica, en forma de dosificación unitaria, caracterizado por mezclarse: (1) de 10 mg, aproximadamente, a 400 mg, aproximadamente, de ácido libre de cumernicina o de una sal respectiva con una base medicinalmente aceptable y (2) un compuesto elegido en el grupo constituido por la glucosamina, la N-acetil-glucosamina, la N-acetil-galactosamina, las mezclas de dos o más de las aminas anteriores, una sal de estas aminas con un ácido medicinalmente aceptable, las mezclas de dos o más de estas sales, una sal de fosfato polimérica soluble en agua, una mezcla de una sal de fosfato polimérica soluble en agua con una amina de azúcar o una sal de una
15. 20.



amina de azúcar con un ácido medicinalmente aceptable, dimetilacetamida, urea y una mezcla de dimetilacetamida y urea, más coadyuvantes farmacéuticos, usándose de 0,1 parte en peso, aproximadamente, a 50 partes en peso, aproximadamente, del citado ingrediente (2) por cada parte en peso del citado ingrediente (1).

10. 16. Procedimiento según la reivindicación 15, caracterizado en que el ingrediente (1) es el ácido libre de cumeramicina A₁ o una sal respectiva con una base medicinalmente aceptable.

17. Procedimiento para la preparación de una composición farmacéutica:

15. Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 38 hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid a 14 de Abril de 1969

p.a.

JAIME ISERN
P. P.