



378707

378707

CLASIFICACION
CLASE A-61
SUBCLASE B

=====

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

=====

por VEINTE años

cuyo privilegio se solicita para España,
sus territorios y plazas de soberanía, a
favor de:

NIPPON KAYAKU KABUSHIKI KAISHA

entidad japonesa, domiciliada en No. 2-1,
1-chome, Marunouchi Chiyoda-Ku, Tokyo, Ja
pón, relativa a:

"PROCEDIMIENTO PARA LA FABRICACION DE PRE
PARADOS QUE CONTIENEN PALMITATO DE CLORAM
FENICOL"

=====

Inventores: Eiichiro Akito, Toshitsugu Takagi,
Yukio Aoda y Masataka Ishibashi

Prioridad: Solicitud de patente en Japón, nº
23845/69 de fecha 31 Marzo 1969



378707

MEMORIA DESCRIPTIVA

5. La presente invención se refiere a un procedimiento nuevo para la obtención de un preparado que contenga un palmitato de cloramfenicol finamente cristalino (a partir de aquí denominado PCP) que es de utilidad terapéutica. - - - -

10. El cloramfenicol es un antibiótico que ha sido conocido como un medicamento excelente en su efecto terapéutico pero es desventajosamente amargo, mientras que su derivado, el PCP, es casi insipido y fácil de tomar porque es insoluble en agua, y, por lo tanto, se ha utilizado principalmente el preparado de PCP como preparado oral para los niños. -

15. Sin embargo, puesto que el PCP no actúa en la forma como está sino que es terapéuticamente eficaz sólo cuando se convierte en cloramfenicol activo por acción de la lipasa en la digestión, cuanto más finas sean las partículas del PCP tanto más fácilmente se someterá el PCP a la acción de la lipasa y mejor será el efecto terapéutico. Por lo tanto, cómo hacer las partículas de PCP finas es ahora el problema más importante en la fabricación de la preparación del presente
20. compuesto. - - - - -



378707

- Actualmente, como procedimiento típico para la fabricación de PCP fino, se ha dado a conocer un procedimiento que consiste en disolver en caliente el polvo crudo de PCP en un disolvente hidrofílico tal como etanol, isopropano, etc., y verter la disolución sobre hielo o sobre una placa metálica enfriada con una mezcla frigorífica para enfriarla rápidamente y separar el PCP finamente dividido (Patente Japonesa No. 265.896); sin embargo, este procedimiento no siempre es ventajoso económicamente. - - - - -
- 5.
10. Como resultado de haber investigado varios procedimientos de fabricación de finas partículas de PCP, los inventores han encontrado que puede obtenerse una suspensión que contenga finas partículas de PCP de tamaño inferior a 1 micra añadiendo un compuesto fabricado por cualquier medio convencional a agua destilada a la que se ha adicionado una cantidad apropiada de caseína y/o goma arábiga y, después de calentar aproximadamente a 100°C hasta fusión (el punto de fusión del PCP es 85 a 87°C) se agita fuertemente para emulsionar y se enfría gradualmente; se ha hallado también que
- 15.
20. la suspensión puede añadirse junto con una base líquida que contenga materias edulcorantes y perfume para hacer un preparado líquido y además que la suspensión añadida junto con una cantidad apropiada de escipiente puede liofilizarse o secarse por aspersion para preparar un jarabe seco o un polvo, lográndose los objetivos de la presente invención. - - -
- 25.

Es decir, la presente invención se refiere a un pro

378707



cedimiento para la obtención de un preparado que contenga PCP finamente dividido que se caracteriza por un calentamiento y una fusión del PCP y caseína y/o goma arábica en agua, si es necesario, en presencia de un sacarido y/o preservativo y, después de una agitación y suspensión, un enfriamiento para hacer una suspensión o secado de la suspensión para hacer un polvo. - - - - -

Para llevar a cabo la presente invención, el PCP obtenido por el procedimiento convencional y una cantidad apropiada de caseína y/o goma arábica, se añaden a agua destilada y, si es necesario, después de la adición de un sacarido tal como azúcar y/o un preservativo tal como dehidroacetato sódico, se calientan y se funden a 90 - 100°C durante unos 30 minutos, y, cuando el PCP oleoso se agita fuertemente para suspenderlo y se enfría con agitación, puede obtenerse generalmente una suspensión que contiene partículas finamente divididas de tamaño inferior a 1 micra. La suspensión puede hacerse como un preparado líquido con o sin adición de una base líquida que contenga un material edulcorante y perfume. Además la suspensión puede hacerse como un jarabe seco o polvo por adición de una cantidad apropiada de excipiente y liofilización o secado por aspersion. - - - - -

La caseína preferentemente utilizada como agente de suspensión en la presente invención es la sal sódica, la sal cálcica, etc., y en el caso de utilizar caseína libre el pH de la disolución que contiene la caseína se ajusta prefe-



378707

rentemente a 7,0. La cantidad de caseína utilizada está preferentemente dentro del intervalo de 0,3 a 4,0 partes en peso, especialmente 0,45 a 1,8 partes en peso, basado sobre 1 parte en peso de PCP. - - - - -

- 5. La cantidad de goma arábica utilizada como agente de suspensión está preferentemente dentro del intervalo de 0,5 a 6,0 partes en peso, especialmente 0,9 a 3,6 partes en peso, basado en 1 parte en peso de PCP. Y en el caso de utilizar una mezcla de caseína y goma arábica, es preferible el intervalo de 0,15 a 2,0 partes en peso de caseína y 0,23 a 3,0 partes en peso de goma arábica, especialmente 0,23 a 0,9 partes en peso de caseína y 0,45 a 1,8 partes en peso de goma arábica, basado en 1 parte en peso de PCP. - - - -

- 15. Aunque la cantidad de agente de suspensión utilizado en la presente invención es generalmente la que se ha descrito antes, la cantidad puede seleccionarse apropiadamente sin estar restringida dentro de este intervalo según las condiciones del preparado. - - - - -

- 20. El sacárido utilizado en la presente invención puede incluir azúcar, manitol, sorbitol, etc., y la cantidad utilizada se selecciona opcionalmente. Estos sacáridos no sólo actúan como material edulcorante en el preparado que contiene PCP sino que también tienen la función de hacer el efecto de suspensión de la caseína y/o goma arábica más efectivo. -

378707³



5. El preservativo utilizado en la presente invención incluye dehidroacetato sódico, metil parabeno, propil parabeno, etc., y su cantidad es suficiente si es una cantidad utilizada convencionalmente en el preparado. La adición de preservativo puede llevarse a cabo convenientemente para completar el tratamiento de esterilización al mismo tiempo que el PCP ha quedado completamente en forma fina. - - - - -

10. Seguidamente, se mostrará que el preparado obtenido por el procedimiento de la presente invención es excelente por la prueba de hidrólisis con la enzima digestiva (pancreatina) y la prueba del nivel del suero sanguíneo y la excreción urinaria en comparación con el preparado obtenido a partir del tipo-alfa de PCP cristalino pulverizado hasta 3 a 4 micras como control. - - - - -

15. A) Prueba de hidrólisis con la enzima digestiva (pancreatina).

20. Se disolvieron 0,6 g de enzima digestiva (pancreatina) en 100 ml de disolución tampón de fosfato de un pH 7,0 se calentó a 37°C y se sumergió en un baño de temperatura constante a 37°C durante 10 minutos. Seguidamente, se añadió una cierta cantidad (correspondiente a 20 mg de cloramfenicol) de cada muestra de los preparados obtenidos por los procedimientos de los Ejemplos 1 y 2 de la presente invención y el preparado a partir del tipo alfa de PCP cristalino pulverizado hasta 3 a 4 micras como control e inmediatamente se disolvió en la disolución de enzima digestiva anterior y, después

25.



378707

de 30 minutos se tomó una muestra y se analizó el cloramfenicol cuantitativamente por medio de un analizador automático. - - - - -

El resultado se muestra en la Tabla 1 - - - - -

5. Tabla 1

Porcentaje de hidrólisis de PCP con la enzima digestiva

Producto de la presente invención

	<u>Control</u>	Ejemplo 1.	Ejemplo 2.
10. Cantidad de hidrólisis	9,6	51,7	45,9

Se prueba que el preparado obtenido por el procedimiento de la presente invención es notablemente excelente. -

B) Prueba de comparación del nivel de suero sanguíneo y de la excreción urinaria.

15. Se dividieron seis personas, varones adultos, en dos clases, se les administró una cierta cantidad (correspondiente a 500 mg de cloramfenicol) de cada muestra de la suspensión obtenida por el procedimiento del Ejemplo 1 de la presente invención y el preparado a partir de un PCP cristalino del tipo alfa pulverizado hasta 3 o 4 micras y se midió el índice del suero sanguíneo al cabo de 1, 2, 3, 4, 8 y 12 horas y la cantidad total de cloramfenicol excretada en la

378707



orina durante 24 horas después de la dosis y el resultado que se obtuvo se muestra en la Fig. 1 y la Tabla 2. - - - - -

5. La Fig. 1 muestra un valor promedio del nivel del suero sanguíneo registrado para cada hora con la concentración (gamma/ml) como ordenado y horas después de la administración como abcisa; N muestra el nivel de suero sanguíneo en la presente invención y S el del control. - - - - -

10. Queda claro en la Fig. 1 que el preparado obtenido por el procedimiento de la presente invención es notablemente excelente. - - - - -

Tabla 2

Cantidad (mg) de cloramfenicol en la excreción urinaria

	<u>Control</u>	<u>Producto de la presente invención</u>
15. Cantidad de excreción	317	442

A partir de la Tabla anterior está claro que el preparado obtenido por el procedimiento de la presente invención es notablemente excelente. - - - - -

20. La ventaja secundaria del procedimiento de la presente invención es el hecho de que la suspensión puede obtenerse directamente sin separar las partículas finamente divididas del polvo crudo en comparación con el procedimiento convencional de obtención de la suspensión después de la separa-

378707



ción de las partículas finamente divididas del PCP. - - - - -

El procedimiento de la presente invención se ilustrará con los ejemplos siguientes: - - - - -

Ejemplo 1

- 5. Se añadieron 22,5 g de PCP, 20 g de caseína (sal sódica), 0,72 g de metil parabeno, 0,04 g de propil parabeno, y 120 g de azúcar a 200 ml de agua destilada y se calentó a 90-100°C con agitación durante 30 minutos. El PCP fundido disperso se enfrió con fuerte agitación y subsiguientemente se diluyó con 200 ml de base líquida que contenía perfume para dar una suspensión con partículas finamente divididas de PCP. - - - - -
- 10.

Ejemplo 2

- 15. Se añadieron 22,5 g de PCP y 40 g de goma arábica a 200 ml de agua destilada, se calentó con agitación y se mantuvo a 90-100°C durante 30 minutos. El PCP fundido disperso se enfrió con fuerte agitación y subsiguientemente se diluyó con 200 ml de base líquida que contenía una materia edulcorante y perfume, etc., para dar una suspensión con partículas finamente divididas de PCP de 1 a 2 micras de tamaño. - -
- 20.

Ejemplo 3

Se añadieron 22,5 g de PCP, 20 g de caseína (sal

378707



sódica) y 0,8 g de dehidroacetato sódico a 200 ml de agua destilada, se calentó con agitación y se mantuvo a 90-100°C durante 30 minutos. - - - - -

5. El PCP fundido disperso se enfrió con fuerte agitación para dar una suspensión de PCP con partículas finamente divididas de 1 a 2 micras de tamaño. - - - - -

10. A la suspensión puede adicionarse una cantidad apropiada de aditivo tal como manitol, polvo de cacao, etc., y puede liofilizarse y pulverizarse para dar un polvo que contiene partículas finas de PCP. - - - - -

Ejemplo 4

15. Se adicionaron 22,5 g de PCP, 10 g de caseina (sal sódica), 20 g de goma arábica y 120 g de azúcar a 200 ml de agua destilada y se calentaron a 90-100°C con agitación durante 30 minutos. El PCP fundido disperso se enfrió con fuerte agitación y se diluyó subsiguientemente con 200 ml de una base líquida que contenía perfume, etc., para dar una suspensión con partículas finamente divididas de PCP. - - - - -

N O T A

20. Se declaran de novedad y propiedad para España, sus territorios y plazas de soberanía, las siguientes: - - - - -

378707



REIVINDICACIONES

1.- Procedimiento para la fabricación de preparados que contienen palmitato de cloramfenicol, finamente dividido, caracterizado porque comprende el calentamiento y la fusión de palmitato de cloramfenicol y de caseína, goma arábica, o una mezcla de caseína y goma arábica, en agua y la agitación y dispersión de los mismos. - - - - -

5.

2.- Procedimiento para la fabricación de preparados que contienen palmitato de cloramfenicol, finamente dividido, y más particularmente de una suspensión del mismo, caracterizado porque comprende el calentamiento y la fusión de palmitato de cloramfenicol y caseína, goma arábica, o una mezcla de caseína y goma arábica en agua y la agitación y dispersión de los mismos. - - - - -

10.

3.- Procedimiento para la fabricación de preparados que contienen palmitato de cloramfenicol, y más particularmente de un medicamento en polvo que lo contiene, caracterizado porque comprende el calentamiento y la fusión de palmitato de cloramfenicol y caseína, goma arábica o una mezcla de caseína y goma arábica en agua y, después de agitación y dispersión, la liofilización o el secado por aspersion. - -

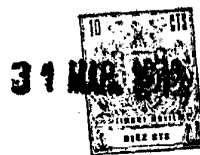
15.

20.

4.- Procedimiento según la reivindicación 2, caracterizado porque se usa como agente de suspensión 0,3 a 4,0 partes en peso de caseína, 0,5 a 6,0 partes en peso de goma arábica o una mezcla de 0,15 a 2,0 partes en peso de caseína

25.

378707



y 0,25 a 3,0 partes en peso de goma arábica por 1 parte en peso de palmitato de cloramfenicol. - - - - -

5. 5.- Procedimiento según la reivindicación 3, caracterizado porque se utiliza como agente de suspensión 0,3 a 4,0 partes en peso de caseína, 0,5 a 6,0 partes en peso de goma arábica o una mezcla de 0,15 a 2,0 partes en peso de caseína y 0,25 a 3,0 partes en peso de goma arábica por 1 parte en peso de palmitato de cloramfenicol. - - - - -

10. 6.- Procedimiento según la reivindicación 2, caracterizado porque se utilizan 0,9 partes en peso de caseína por 1 parte, en peso de palmitato de cloramfenicol. - - - - -

7.- Procedimiento según la reivindicación 3, caracterizado porque se utilizan 0,9 partes en peso de caseína por 1 parte en peso de palmitato de cloramfenicol. - - - - -

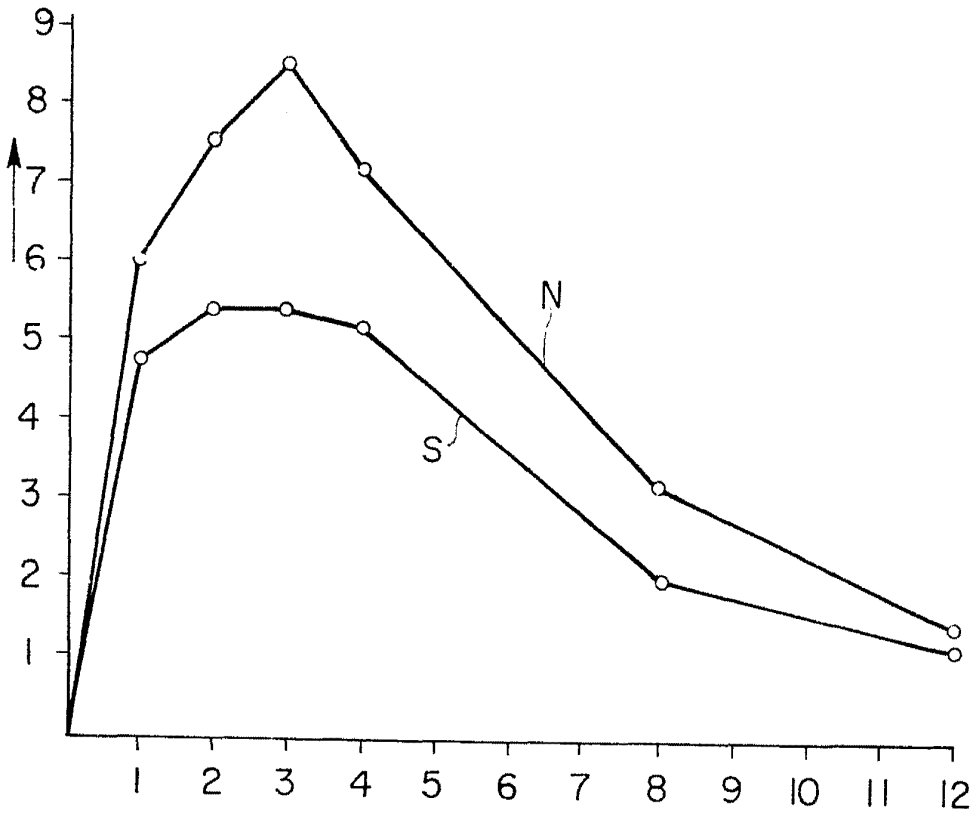
15. 8.- Procedimiento según la reivindicación 2, caracterizado porque se utilizan 1,8 partes en peso de goma arábica por 1 parte en peso de palmitato de cloramfenicol. -

20. 9.- Procedimiento según la reivindicación 3, caracterizado porque se utilizan 1,8 partes en peso de goma arábica por 1 parte en peso de palmitato de cloramfenicol. - - -

10.- Procedimiento según la reivindicación 2, caracterizado porque se utiliza una mezcla de 0,45 partes en peso de caseína y 0,9 partes en peso de goma arábica por 1 parte

871-01

31 MAR 1970



BARCELONA MAR 1970

[Handwritten signature]