

378993

S/Ref: 03.BG/CA-H.9112-Cas 23-0/4840

N/Ref: OG. 19.459.-MI



23A

378993

PATENTE DE INVENCION

SECCION TECNICA
CLASIFICACION C
CLASE <u>A-61</u>
SUBCLASE <u>K</u>

MEMORIA DESCRIPTIVA

Sobre:

" PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE UN MEDICAMENTO A BASE DE TETRACICLINA "

Solicitante: Dr. Jean BRU, de nacionalidad francesa, domiciliado en 88, Avenue Foch, PARIS-16ème, Francia.

Inventor: El solicitante.

378993



La presente invención tiene por objeto un medicamento a base de tetraciclina, que no presente los inconvenientes clásicos de este antibiótico, principalmente la absorción irregular de este antibiótico por el organismo humano, su lenta respuesta y su acción intensa pero breve.

Tal medicamento está constituido por la asociación de los tres constituyentes siguientes:

- (a) la tetraciclina, bajo forma de base o de sal de adición de ácido no tóxico, con
- 10. (b) la aspirina, y
- (c) una amina complejante portadora llegada el caso de un grupo funcional alcohol y/o ácido, principalmente la lisina y la N-metil-D-glucamina bajo forma de base o de sal de adición de ácido no tóxico.

15. La relación aspirina : tetraciclina está comprendida entre 1 : 1 y 2 : 1 y la relación amina : tetraciclina está comprendida entre 1 : 5 y 4 : 5.

Esta asociación se presenta bajo una forma efervescente por ejemplo de comprimidos efervescentes y contiene con tal objeto ingredientes habituales tales como carbonatos o bicarbonatos alcalinos o alcalino-térreos, ácido cítrico, y llegado el caso glicocola, edulcorantes, perfumes y colorantes en las proporciones conocidas en la especialidad.

25. Según otra característica, la forma efervescente contiene igualmente vitamina C en una relación de 1 : 5 a 2 : 1 con relación a la aspirina, para dar una mejor difusibilidad en el organismo a la asociación.

Igualmente, la forma efervescente que contiene vitamina C puede tener un contenido de iones Na^+ , K^+ , Mg^{++} , Ca^{++} correspondientes a las concentraciones que tienen en

- 378993



los líquidos del organismo humano.

Se ilustra la invención por los ejemplos no limitativos que siguen:

EJEMPLO 1

5. COMPOSICION I

<u>Fórmula</u>	<u>Para 1 comprimido</u>
Clorhidrato de tetraciclina . . . 1	0,250 g.
Aspirina	0,250 g.
Clorhidrato de lisina.	0,200 g.
10. Glicocola	0,100 g.
Vitamina C.	0,100 g.
Bicarbonato sódico.	1,165 g.
Bicarbonato potásico.	0,040 g.
Acido cítrico.	1,765 g.
15. Benzoato sódico	0,050 g.
Ciclamato sódico.	0,075 g.
Esencia de limón.	0,005 g.
Tartracina	0,0004 g.

Modo operatorio

20. Se prepara por separado:

1ª) La mezcla efervescente compuesta por bicarbonato sódico, bicarbonato potásico, ácido cítrico, glicocola, ciclamato sódico, tartracina, y esencia de limón.

25. 2ª) La mezcla activa constituida por clorhidrato de tetraciclina, clorhidrato de lisina y vitamina C.

3ª) La mezcla compuesta por aspirina y benzoato sódico.

Seguidamente, se juntan estas tres mezclas en una mezcla final.

30. Esta se transforma en comprimidos de un peso de 4,004 gramos.

378993

23 JUN 1954



Los comprimidos obtenidos dan una solución limpia en el agua durante la efervescencia, cuyo pH está comprendido entre 4,25 y 4,35.

5. Para un pH inferior a 4,25, hay un precipitado de aspirina bajo forma ácida; y para un pH superior a 4,35 hay un precipitado de clorhidrato de tetraciclina al final de la efervescencia bajo forma de tetraciclina base.

10. El tiempo de disolución de tal comprimido es inferior a 3 minutos en el agua destilada a +20°C. Su dureza es de 3 a 6 kg.

EJEMPLO 2

COMPOSICION II

<u>Fórmula</u>	<u>Para 1 comprimido</u>
Clorhidrato de tetraciclina.	0,250 g.
15. Aspirina	0,330 g.
N-metil D-glucamina.	0,100 g.

Otros ingredientes:

20. Mezcla efervescente, lubricante, vitamina C, perfume de la composición I, en cantidad suficiente para un comprimido de 4,004 g.

Para el modo operatorio, se procede como en el ejemplo 1.

25. La asociación medicamentosa según la invención presenta múltiples ventajas sobre la tetraciclina empleada sola:

30. a) La respuesta es extremadamente rápida; ya una hora después de la absorción, las proporciones sanguíneas de tetraciclina son excelentes mientras que son todavía nulas para la tetraciclina empleada sola, como se ha ilustrado



en la tabla I, en la que están agrupados los resultados de las dosificaciones bacteriológicas de la tetraciclina en los sueros extraídos de un lote de pacientes a los que se ha administrado en un primer tiempo la asociación medicamentosa según la invención y en un segundo tiempo la tetraciclina sola.

5. b) Las proporciones sanguíneas de tetraciclina se mantienen a un nivel sensiblemente constante durante un período de tiempo relativamente más largo; incluso al cabo de 12 horas, son sensiblemente del mismo orden que una hora después de la absorción, mientras que para la tetraciclina sola, las proporciones sanguíneas son importantes a la 4ª hora, pero decrecen fuertemente después, como se ha ilustrado en la tabla II.

15.

TABLA IPROPORCIONES DE TETRACICLINA EN EL SUERO

	1er. Tiempo-asociación medicamentosa según la invención				2º Tiempo-tetraciclina sola.			
	0	1/2 h*	1 h	3 h	0	1/2 h	1 h	3 h
PACIENTE 1º	0	2,2	4,5	5,5	0	0	0	3,3
PACIENTE 2º	0	0,9	2,5	3,5	0	0	0	4,7
PACIENTE 3º	0	0,75	1,36	2	0	0	0	1,8
PACIENTE 4º	0	1,5	3,45	4,8	0	0	0	4,95

Las cifras son expresadas en mcg/ml de suero.

* 1/2 hora después de la administración.

378993



23 ABR 1954

TABLA II
DOSIFICACION DE LOS ANTIBIOTICOS
EN EL SUERO

		Asociación medicamentosa según la invención	B	Tetraciclina sola
PACIENTE Nº 5	GE ^{SE}	CMI ^{SE} = 1/128 ----> 0,2	GE	CMI = 1/128 ----> 0,2
	1h	CMI = 1/16 ----> 3,2	1h	CMI = 0 ----> 0
	4h	CMI = 1/32 ----> 6,4	4 h	CMI = 1/32 ----> 6,4
	8h	CMI = 1/32 ----> 6,4	8 h	CMI = 1/2 ----> 0,4
	12h	CMI = 1/16 ----> 3,2	12h	CMI = 1/2 ----> 0,4
PACIENTE Nº 6	GE	CMI = 1/128 ----> 0,2	GE	CMI = 1/128 ----> 0,2
	1h	CMI = 1/16 ----> 3,2	1h	CMI = 0 ----> 0
	4h	CMI = 1/8 ----> 1,6	4h	CMI = 1/8 ----> 1,6
	8h	CMI = 1/8 ----> 1,6	8h	CMI = 1/8 ----> 1,6
	12h	CMI = 1/8 ----> 1,6	12h	CMI = 0 ----> 0
PACIENTE Nº 7	GE	CMI = 1/128 ----> 0,2	GE	CMI = 1/256 ----> 0,1
	1h	CMI = 1/32 ----> 6,4	1h	CMI = 0 ----> 0
	4h	CMI = 1/32 ----> 6,4	5h	CMI = 1/8 ----> 0,8
	9h30mn	CMI = 1/16 ----> 3,2	8h	CMI = 1/8 ----> 0,8
	12h	CMI = 1/16 ----> 3,2	12h	CMI = 0 ----> 0
PACIENTE Nº 8	GE	CMI = 1/128 ----> 0,2	GE	CMI = 1/256 ----> 0,1
	1h	CMI = 1/16 ----> 3,2	1h	CMI = 0 ----> 0
	4h	CMI = 1/16 ----> 3,2	5 h	CMI = 0 ----> 0
	9h30mn	CMI = 1/16 ----> 3,2	8h	CMI = 0 ----> 0
	12h	CMI = 1/16 ----> 3,2	12h	CMI = 0 ----> 0

^{SE} gama-patrón

^{SE} concentración mínima inhibidora.

La dosificación bacteriológica de la tetraciclina en el suero, para los ensayos resumidos en la Tabla I, ha sido realizada según la técnica siguiente:

378993

23 ABR



a)-Inhibición de un cultivo de Bacillus Cereus Var micoides ATCC 9634, depositando el antibiótico sobre el medio de cultivo como ayuda de discos.

b)-El medio del ensayo es un medio gelosado de la fórmula

5. siguiente:

Peptona 6 g.

Extracto de levadura. . . . 3 g.

Extracto de carne 15 g.

Gelosa en polvo 12 g.

10. Agua destilada c.s.p. ... 1000 g.

pH = 5 - 5,7

C) - Las soluciones patrón y el suero han sido diluidos en un suero de ternero estéril a excepción de la última dilución efectuada en una solución tampón fosfatada.

15. La graduación comprende dos valores :

Solución patrón de : 2 mcg/ml. (E 1)

Solución patrón de : 0,5 mcg/ml (E 2)

La relación E1/E2 es pues igual a 4/1.

Esta técnica de graduación ha sido descrita por

20. D. C. GROVE y W. A. RANDALL con respecto a la Penicilina, en: "ESSAY methods of antibiotics" - Medical Encyclopedia, Nueva York - 1955.

Se vierte el medio de ensayo sobre grandes placas de vidrio de 27 x 27 cm., estando separada de la precedente la placa superior que sirve de tapa por un marco de acero inoxidable.

25. La dosificación de la tetraciclina en el suero, para los ensayos resumidos en la Tabla II, ha sido realizada según la técnica siguiente:

30. Se determina paralelamente, y en las mismas con-

378993²³



GAMA PATRON

	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Solución pura/ml	0,8	0,4	0,2	0,1					
Solución al 1/16					0,8	0,4	0,2	0,1	
Agua destilada ml		0,4	0,6	0,7		0,4	0,6	0,7	0,8
medio sembrado ml.	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8
Concentración final de los antibióticos (mcg/ml)	1/2	1/4	1/8	1/16	1/32	1/64	1/128	1/256	

Se agita bien cada tubo individualmente para mezclarlo.

SOLUCION A VALORAR

	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Solución pura/ml suero a valorar	0,8	0,4	0,2	0,1					
Solución diluída al 1/13					0,8	0,4	0,2	0,1	
Agua destilada ml		0,4	0,6	0,7		0,4	0,6	0,7	0,8
Medio sembrado ml	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8
Dilución final de la solución a valorar	1/2	1/4	1/8	0/16	1/32	1/64	1/128	1/256	

Se agita bien cada tubo individualmente para mezclarlo y se disponen los tubos en la estufa a 37°C, hasta el día siguiente.

N O T A

- La Patente de Invención, que se solicita por veinte años, para España, de acuerdo con la vigente Legislación deberá recaer sobre: "PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE UN MEDICAMENTO A BASE DE TETRACICLINA", con Prioridad de la solicitud de Patente en Francia nº 69 12782, de fecha 23 de

378993



Abril de 1969, según las características esenciales de las siguientes:

REIVINDICACIONES

1ª.- Procedimiento de preparación de un medica-

5. medicamento a base de tetraciclina, cuyo medicamento está constituido por la asociación de los tres constituyentes siguientes: la tetraciclina bajo forma de base o de sal de adición de ácido no tóxico, con la aspirina, y una amina complejante portadora llegado el caso de un grupo funcional alcohol y/o carboxílico, principalmente la lisina y
10. la N-metil D-glucamina bajo forma de base o de sal de adición de ácido no tóxico, la relación aspirina:tetraciclina está comprendida entre 1:1 y 2:1 y la relación amina:tetraciclina comprendida entre 1:5 y 4:5, presentándose
15. esta asociación bajo una forma efervescente y conteniendo con tal objeto ingredientes habituales tales como carbonatos o bicarbonatos alcalinos o alcalinotérreos, ácido cítrico, y llegado el caso glicocola, edulcorantes, perfumes y colorantes en las proporciones conocidas en la especialidad,
20. llegado el caso Vitamina C en la relación de 1:5 a 2:1 con relación a la aspirina, caracterizado porque se prepara por separado: la mezcla efervescente que contiene un carbonato o bicarbonato, ácido cítrico y llegado el caso la glicocola, edulcorantes, perfumes y colorantes; la
25. mezcla activa constituida por tetraciclina, amina complejante y llegado el caso Vitamina C, así como la aspirina juntándose seguidamente estas tres mezclas y transformándose en comprimidos, granulados o polvo efervescentes.

30. 2ª.- PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE UN MEDICAMENTO A BASE DE TETRACICLINA.

378993₂₃



Según queda sustancialmente descrito en la presente memoria, que consta de once hojas, escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 23 de Abril de 1970

Dr. JEAN BRU

P. FRANCISCO GARCIA CABRERO
P. P.

Firmado: M.ª Dolores Jorquera