

16 NOV. 1974

430307

P.- 58.632

ES/IP/A436

Int. Cl.: <u>A61k</u>

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar

PATENTE DE INVENCION

en ESPAÑA

por VEINTE años

A nombre de THE WELLCOME FOUNDATION LIMITED

entidad británica

establecida en 183-193 Euston Road, Londres, N.W.1.,  
Inglaterra

por: "UN METODO PARA LA PREPARACION DE UNA FORMULA-  
CION INYECTABLE EN UNA SOLA FASE"

(Clase Internacional A61k)

10-11-74

- 1 -

La presente invención se refiere a composiciones terapéuticas inyectables que contienen sulfonamidas y un potenciador de sulfonamida.

5 Es bien sabido que las actividades quimioterapéuticas, especialmente antibacterianas, de las sulfonamidas y de ciertos derivados de 2,4-diaminopirimidina se refuerzan mutuamente cuando estos agentes actúan juntos en el organismo humano o animal. El trimetoprim está ahora bien establecido como 10 uno de los mejores potenciadores de las sulfonamidas en medicinas humanas y veterinarias, y ha sido ampliamente usado en combinación con sulfametoxazol, sulfadiazina y sulfadoxina.

15 Aunque tales preparaciones se administran con frecuencia oralmente, también existe la necesidad de formulaciones inyectables que estén lo suficientemente concentradas para un uso conveniente, y que sean muy activas contra diversas infecciones. El problema del tamaño de la solución inyectable que contenga una 20 dosis eficaz de la combinación potenciada es particularmente importante cuando se presenta en la práctica veterinaria el tratamiento de animales domésticos grandes.

25 No se puede mantener simultáneamente en solución acuosa tanto los componentes sulfonamida co-

mo trimetoprim, ya que la primera solo proporciona sales solubles con ciertas bases, mientras que los potenciadores de reacción básica solo dan sales solubles adecuadas con ciertos ácidos. La mezcla de tales soluciones acuosas de los componentes inevitablemente da como resultado la precipitación, lo que hace imposible la manufactura de soluciones inyectables de esta manera.

Se han hecho diversos intentos de superar las dificultades y formular estos medicamentos para inyección. Según la memoria descriptiva de la patente británica 1.176.395 (o DOS 1.617.521), la sulfonamida se prepara en solución acuosa como una sal, y el potenciador en un disolvente orgánico miscible con agua, antes de que se combinen las dos soluciones. El uso de las sales de metal alcalino representa condiciones muy básicas, pero cuando se ajusta el pH para proporcionar condiciones más suaves se forman complejos insolubles de la sulfonamida, por ejemplo sulfametoxazol con trimetoprim. Además, cualquier uso de concentraciones sustancialmente mayores que 20% requiere el aumento de la sulfonamida en relación al potenciador, lo que da como resultado una formulación médicamente menos ventajosa.

Los sistemas acuosos muy concentrados, que de todas formas podrían mantener la proporción 5 a 1, a menudo óptima, de estos dos tipos de componentes, fueron sugeridos según la memoria descriptiva de la solicitud de patente británica 12348/70, o DBP 2.112.049. La preparación de tales sistemas implicaba el uso de una suspensión finamente dispersada del potenciador en una solución alcalina de la sulfonamida. Aunque esto representa una preparación satisfactoria con fines de tratamiento en muchos casos, el carácter de dos fases de la formulación constituye una desviación del ideal de una solución transparente, que se prefiere para inyección en muchos casos, y que es esencial para administración intravenosa.

Se ha hallado ahora que se puede conseguir una formulación en una fase, de una combinación de trimetoprim con dos sulfonamidas seleccionadas, concretamente sulfadimidina y sulfatiazol, a alta concentración, sin recurrir a uso alguno de agentes de formación de sal inorgánica. El disolvente requerido para este fin es un sistema consistente en N,N-dimetilacetamida y agua, en una proporción especificada que depende de la concentración total de la combinación de medicamento potenciada incorporada en la

formulación. De esta manera se puede conseguir la omisión completa de agentes solubilizadores, estabilizadores y conservadores, a menudo requeridos para evitar la cristalización o descomposición de los ingredientes a temperaturas normales o bajas. Bajo las condiciones especificadas según la invención, la concentración de los ingredientes activos puede ser mayor que 40%, o incluso más alta, sin necesidad de distorsionar las proporciones óptimas de potenciador a sulfonamida, ni de hacer inadecuadas para inyecciones las propiedades físicas de la solución.

Según la presente invención, en un aspecto de la misma, se proporciona una formulación inyectable en una fase, que comprende una composición potenciada consistente en sulfadimidina, sulfatiazol y trimetoprim disueltos en N,N-dimetilacetamida acuosa, donde la concentración X% en peso/volumen de la composición es de 10 a 50% en peso/volumen, la proporción entre sulfadimidina y sulfatiazol es de 0,3 a 3, preferiblemente alrededor de 1, la proporción entre las sulfonamidas juntas y trimetoprim es de 3,5 a 7, preferiblemente alrededor de 5, y el contenido de agua en la N,N-dimetilacetamida es menor que (50-X)% en volumen/volumen, preferiblemente al menos 0,3(50-X)% en volumen/volumen.

En vista del hecho de que el disolvente así definido tiene en forma pura una densidad relativa de 0,934 a 1,00 g/cm<sup>3</sup>, el % en peso/volumen total de los ingredientes activos junto con un contenido de agua es menor que 50% en peso/volumen, y podría adoptar un valor mínimo alrededor de 44% en peso/volumen.

5

Dado que la formulación según la invención está usando los componentes en su forma libre, como ácidos y bases débiles, respectivamente, se puede suponer que la reacción global de la solución sea neutra en relación a los fluidos del cuerpo de las especies sometidas a inyección. En ausencia de los sustanciales excesos de agentes formadores de sal alcalina, característicos de las formulaciones de la técnica anterior, el trimetoprim puede ser absorbido más fácilmente que antes desde el punto de la inyección. No se observaron en el uso efectos secundarios indeseables ni anormales, ni reacciones locales, y se halló que la formulación era segura y eficaz para el tratamiento de animales que sufran de una variedad de infecciones bacterianas. El pequeño tamaño de la inyección, alrededor de 20 ml para 400 a 600 kg de peso del cuerpo, es particularmente conveniente cuando se inyecta intramuscularmente a caballos,

10

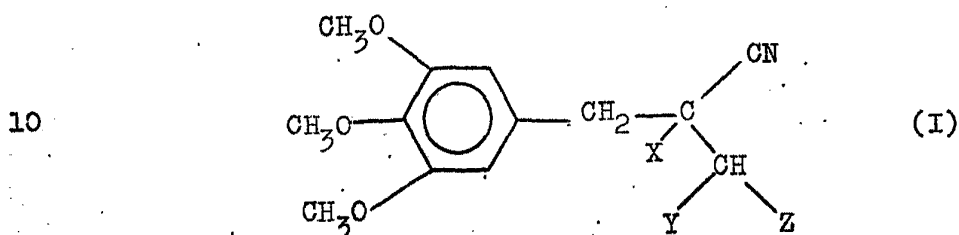
15

20

25

en vista de la bien conocida sensibilidad de estos animales al tratamiento intramuscular.

El componente trimetoprim se puede preparar ventajosamente, para incorporación en las formulaciones según la presente invención, haciendo reaccionar guanidina con un compuesto de fórmula general (I):



15 Cuando X e Y, tomados juntos, representan un enlace adicional, Z representa o bien

(i) el grupo  $\text{NR}^4\text{R}^5$ , que es un grupo amino alifático, heterocíclico o aromático, preferiblemente un grupo anilino o morfolino, donde  $\text{R}^4$  y  $\text{R}^5$  no pueden ser ambos hidrógeno, siendo condiciones de procedimiento adecuadas para la reacción con guanidina aquellas descritas en la memoria descriptiva de la patente belga nº 746.846, o solicitud de patente de los EE. UU. nº 16606, presentada el 4 de

20

25 (ii) un grupo alcoxi, preferiblemente

metoxi, o tioalcohilo, siendo condiciones de procedimiento adecuadas para la reacción con guanidina aquellas descritas, por ejemplo, en la memoria descriptiva de la patente británica nº 957.797.

5                    Cuando X representa un átomo de hidrógeno cada uno de Y y Z representan un grupo alcoxi, preferiblemente un grupo metoxi, o bien, tomados juntos, representan un grupo alcoholendioxi. Es decir, cuando X representa un átomo de hidrógeno, el resto  
10                    -CHYZ representa un grupo dialcohol- o alcoholen-  
                         -acetal, preferiblemente un grupo dimetil-acetal. Se apreciará que el grupo dialcohol-acetal tiene estructura acíclica, mientras que el grupo alcoholen-acetal tiene estructura cíclica. Siendo condiciones de pro-  
15                    cedimiento adecuadas para la reacción con guanidina aquellas descritas, por ejemplo, en las memorias descriptivas de las patentes británicas nº 1.142.654 o 1.102.142.

20                    La reacción con guanidina se puede efectuar convenientemente en un alcohol inferior como disolvente, por ejemplo metanol, etanol o isopropanol, a temperaturas elevadas.

25                    Se prefiere particularmente que la reacción se efectúe a temperatura de reflujo de la mezcla de reacción, pero se han obtenido velocidades de reac-

ción útiles a temperaturas bajando hasta la temperatura ambiente. Se ha hallado que la reacción con guanidina de los compuestos de fórmula (I) donde X e Y juntos representan un enlace adicional y Z representa el grupo  $NR^4R^5$ , se puede efectuar también, si la guanidina está en forma del carbonato, en un disolvente aprótico polar, por ejemplo sulfóxido de dimetilo o hexametilfosforamida. Sin embargo, la guanidina se utiliza normalmente en forma de sal de un ácido fuerte, tal como el clorhidrato, en presencia de al menos un equivalente de una base suficiente para liberar la guanidina.

El trimetoprim preparado de esta manera se puede aislar luego, y purificar, si es necesario, para incorporación en la formulación inyectable.

El uso de una combinación de dos sulfonamidas contribuye a la estabilidad física de la solución, es decir, la estabilidad frente a la precipitación del complejo de trimetoprim y sulfonamida, y también es ventajoso desde el punto de vista clínico. La eficacia antibacteriana de las mezclas equimolares de sulfadimidinas y sulfatiazol es superior a la de la sulfadiazina, en muchos casos, y las solubilidades de estos agentes son mayores que la de la sulfadiazina, en medios tanto ácidos como alcalinos. Esto es importante desde el punto de vista de la compatibilidad renal, y es ventajoso cuando se

administra el producto a lechones recién nacidos o pacientes con lesión renal.

5 Las proporciones relativas de la sulfadimidina y del sulfatiazol se pueden variar según se ha sugerido antes, aunque se prefiere usarlos en cantidades aproximadamente iguales. La proporción entre componentes sulfa y trimetoprim se puede ajustar también dentro de los límites sugeridos, para 10 adecuarla a los requisitos de los animales tratados y a la naturaleza de la enfermedad. Parece que una proporción 5 a 1 es clínicamente óptima y conveniente en muchos casos.

15 Las formulaciones según la invención se pueden preparar fácilmente disolviendo primero, por ejemplo, los componentes sulfa en la mezcla disolvente acuosa que tiene el contenido de agua apropiado, y añadiendo luego el trimetoprim. Para ciertos fines, la N,N-dietilacetamida puede reemplazar parcial o 20 totalmente a la N,N-dimetilacetamida ajustada requerida, sin diferencia apreciable. El volumen de la formulación se puede ajustar finalmente por adición de cantidades adicionales de acetamida, o de pequeñas cantidades de otros disolventes no acuosos. Las cantidades de la composición potenciada pueden variar 25 convenientemente dentro de la formulación entre 10 y

50%, preferiblemente entre 20 y 48%, en peso/volumen. Para animales mayores se puede ajustar la concentración a, por ejemplo, 48%, mientras que a los animales de tamaño medio, o terneros, se les inyectan preferiblemente soluciones al 24%. La composición puede contener también otros ingredientes, tales como anti-histaminas, vitaminas o corticosteroides.

10 Las dosis eficaces para el tratamiento de ganado o caballos pueden contener convenientemente 1,6 g de trimetoprim y 8,0 g de sulfadimidina y sulfatiazol equimolares en una solución de 20 ml. Para animales de tamaño medio, tales como cerdos o terneros, se recomiendan versiones más diluídas que contienen 2,4 g de ingredientes totales en 10 ml, y unas dosis menores de la misma formulación, 1 ml, pueden ser eminentemente adecuadas para pequeños animales domésticos.

15 El grueso de la solución preparada a gran escala se puede esterilizar fácilmente por filtración, por ejemplo a través de filtros Seitz (por ejemplo tipo 10-2 en capas K 7), a presión. La solución así obtenida se puede distribuir en ampollas estériles, según se requiera.

20 Según la presente invención, en otro aspecto, se proporciona un método para el tratamiento

de animales y pacientes humanos, que comprende la administración de una dosis eficaz de una formulación según se ha descrito anteriormente. En particular, se pueden administrar por vía intramuscular o intravenosa de 16 mg/kg a 24 mg/kg, preferiblemente alrededor de 20 mg/kg.

#### Ejemplo 1

Se transfirió N,N-dimetilacetamida acuosa (7,5 litros) que contenía 20% en volumen/volumen de agua, a un matraz de 10 litros, y se dejó reposar durante 10 minutos bajo una corriente de nitrógeno gaseoso. Se añadió sulfadimidina (1 kg) a temperatura ambiente (20°C) al disolvente, y se disolvió mientras se continuaba la introducción de un flujo de nitrógeno gaseoso. Tan pronto como se consiguió una solución transparente, se introdujo sulfatiazol (1 kg) y se llevó a solución bajo condiciones similares, a temperatura ambiente, antes de añadir trimetoprim (400 g) de la misma manera.

La solución completada, que contenía los tres ingredientes activos, fué ajustada al volumen final requerido (10 litros) con N,N-dimetilacetamida que contenía 20% en volumen/volumen de agua.

Un filtro Seitz de 10 litros, estéril, fué sometido a gas nitrógeno y aclarado con 200 ml de N,N-dimetilacetamida acuosa. Se tiró el disolvente, y se filtró la solución al 24% en peso/volumen antes preparada, bajo presión de nitrógeno (0,8 atm. abs.), a un matraz estéril, seco, con gas.

La solución así obtenida fué distribuída luego en matraces estériles de 100 ml, y estaba lista para su uso. De todas esas operaciones se excluyó la luz, en vista de la sensibilidad del producto. La formulación fué ensayada inyectando a terneros y cerdos, intramuscular e intravenosamente, en dosis de 10 ml (por 100-150 kg de peso del cuerpo), con resultados satisfactorios.

La presente solicitud que corresponde a la presentada en Gran Bretaña, el 24 de Septiembre de 1.973, bajo el nº 44679/73, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

- REIVINDICACIONES -

Los puntos de invención propia y nueva

que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

5 1ª.- Un método para la preparación de una formulación inyectable en una sola fase que contiene una composición potenciada consistente en sulfadimidina, sulfatiazol y trimetoprim disueltos en N,N-dimetilacetamida acuosa, donde la concentración X% en peso/volumen es de 10 a 50% en peso/volumen, la proporción entre sulfadimidina y sulfatiazol es de 0,3 a 3, la proporción entre las sulfonamidas juntas y el trimetoprim es de 3,5 a 7, y el contenido de agua en la N,N-dimetilacetamida es menor que (50-X)% en volumen/volumen, que comprende las etapas de disolver los componentes sulfonamida y trimetoprim en N,N-dimetilacetamida acuosa, para proporcionar los ingredientes en la concentración requerida.

15 2ª.- Un método según la reivindicación 1ª, en el que la proporción entre sulfadimidina y sulfatiazol es alrededor de 1.

20 3ª.- Un método según cualquiera de las reivindicaciones 1ª o 2ª, en el que el contenido de agua es al menos 0,3(50-X)% en volumen/volumen.

4ª.- Un método según cualquiera de las reivindicaciones 1ª a 3ª, en el que la concentración total de los ingredientes terapéuticamente activos es 24% en peso/volumen.

25 5ª.- Un método para la preparación de una fórmula

ción inyectable en una sola fase.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede, y para los fines que se han especificado.

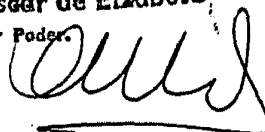
Esta Memoria consta de quince hojas escritas a máquina por una sola cara.

5

Madrid, 24. MAY 1976

P.A.

Oscar de Elzaburu  
Por Poder.



10

21.5.76  
ACK.