

430308

16 NOV 1974



P.- 58.633

Case A437



MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar

PATENTE DE INVENCION

en ESPAÑA

por VEINTE años

Int. Cl.²: A61K

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 las sulfonamidas.

Es bien sabido que las actividades quimioterapéuticas, en especial las antibacterianas de las sulfonamidas y de ciertos derivados de 2,4-diaminopirimidina, se exaltan mutuamente cuando estos agentes actúan juntos en el organismo humano o animal. En la actualidad está perfectamente establecido el trimetoprim como uno de los mejores potenciadores de las sulfonamidas en la medicina humana y en la veterinaria, y se ha utilizado hasta ahora en gran escala en combinación con el sulfametoxazol, la sulfadiazina y la sulfadoxina.

Si bien tales preparaciones se administran frecuentemente por vía oral, se siente también la necesidad de formulaciones inyectables que estén suficientemente concentradas para su utilización conveniente y sean altamente activas contra diversas infecciones. Este problema de la magnitud de la solución inyectable que contenga una dosis efectiva de la combinación potenciada, es particularmente importante cuando se presenta el tratamiento de animales domésticos de gran tamaño en la práctica veterinaria.

No es posible mantener los componentes.



5 tanto de sulfonamida como de trimetoprim en solución acuosa simultáneamente, ya que el primero proporciona sales solubles solamente con ciertas bases, mientras que los potenciadores que reaccionan básicamente dan sales solubles adecuadas sólo con ciertos ácidos. La mezcla de tales soluciones acuosas de los componentes da como resultado inevitablemente precipitación, lo que hace imposible de esta manera la fabricación de soluciones inyectables.

10 Se han realizado diversos intentos para superar las dificultades y formular estos medicamentos para inyecciones. De acuerdo con la Memoria Descriptiva de la Patente Británica 1.176.395 (ó DOS 1.617.521), la sulfonamida se prepara en una solución acuosa en forma de sal y el potenciador en un disolvente orgánico miscible con el agua antes de combinar las dos soluciones. El uso de las sales de metal alcalino representa condiciones fuertemente básicas, pero cuando se ajusta el pH para proporcionar 15 condiciones más suaves se forman complejos insolubles de la sulfonamida, p. ej., sulfametoxazol con el trimetoprim. Además de ello, cualquier provisión de concentraciones sustancialmente más altas que 20% requiere el aumento de la sulfonamida con relación al 25 potenciador, lo que da como resultado una formulación



menos ventajosa desde el punto de vista médico.

Sistemas acuosos altamente concentrados, los cuales podían sin embargo mantener la proporción frecuentemente óptima de 5 a 1 entre estos dos tipos de componentes, fueron sugeridos de acuerdo con la memoria descriptiva de la Solicitud de Patente Británica 12348/70 ó DBP 2.112.049. La preparación de tales sistemas implicaba el empleo de una suspensión finamente dividida del potenciador en una solución alcalina de la sulfonamida. Aún cuando esto representa una preparación satisfactoria para el fin del tratamiento en muchos casos, el carácter bifásico de la formulación constituye una desviación con respecto al ideal de una solución clara, que se prefiere para inyección en muchos casos y es esencial para administración intravenosa.

Se ha encontrado ahora que puede conseguirse una formulación en una sola fase de una combinación de trimetoprim con dos sulfonamidas seleccionadas, a saber sulfadimidina y sulfatiazol, con una concentración elevada sin recurrir a empleo alguno de agentes formadores de sales inorgánicas. El disolvente requerido para este fin es N,N-dimetilacetamida, que hace posible la omisión completa de agentes solubilizantes, estabilizadores y de conservación,



los cuales se requieren a menudo para evitar la cristalización o descomposición de los ingredientes a temperaturas normales o bajas. En las condiciones requeridas por la invención, la concentración de los  
5 ingredientes activos puede ser 45% o aún más alta, sin necesidad de alterar las relaciones óptimas del potenciador a la sulfonamida, y sin hacer que las propiedades físicas de la solución sean inadecuadas para su empleo como inyecciones.

10 De acuerdo con la presente invención en un aspecto de la misma, se proporciona una formulación inyectable en una sola fase, la cual comprende de 10 a 50% peso/volumen de la composición del potenciador consistente en sulfadimidina y sulfatiazol en  
15 una proporción comprendida entre 1:3 y 3:1, preferiblemente de aproximadamente 1:1, y trimetoprim en N,N-dimetilacetamida, estando comprendida la proporción de los componentes sulfamídicos juntos al trimetoprim entre 3,5:1 y 7:1, y siendo preferiblemente de  
20 aproximadamente 5:1.

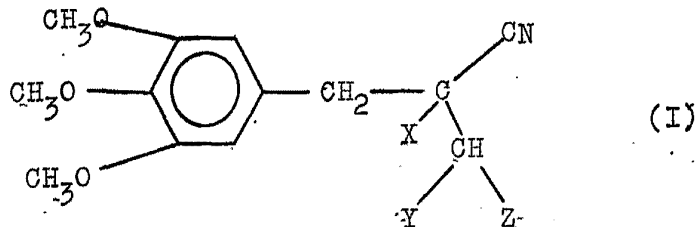
Como la formulación de acuerdo con la invención utiliza un sistema totalmente no acuoso, y los componentes se disuelven en su forma libre como ácidos y bases débiles, respectivamente, puede supo-  
25 nerse que la reacción global de la solución sea neutra



con relación a los fluidos del cuerpo de la especie animal inyectada. En ausencia de excesos sustanciales de agentes formadores de sales alcalinas característicos de las formulaciones anteriores, es posible que el trimetoprim pueda absorberse más fácilmente del punto de la inyección que anteriormente. No se ha observado efecto secundario alguno indeseable o anormal, ni reacción local alguna durante el uso de la formulación de acuerdo con la invención, y se ha encontrado que ésta es segura y eficaz para el tratamiento de aquellos animales que padecen una diversidad de infecciones bacterianas. El pequeño tamaño de la inyección, alrededor de 20 ml para un peso corporal de 400 a 600 kg, es particularmente conveniente cuando se inyectan caballos por vía intramuscular, habida cuenta de la bien conocida sensibilidad de estos animales al tratamiento intramuscular.

El componente de trimetoprim puede prepararse ventajosamente para su incorporación en las formulaciones de acuerdo con la presente invención, haciendo reaccionar guanidina con un compuesto de la fórmula general (I).

16 NOV 1971



Cuando X e Y, considerados juntos, representan un enlace adicional, Z representa, o bien:

10 (i) el grupo  $\text{NR}^4\text{R}^5$ , que es un grupo amino alifático, heterocíclico, o aromático, preferiblemente un grupo anilino o morfolino, en el que  $\text{R}^4$  y  $\text{R}^5$  no pueden ser ambos hidrógeno, siendo condiciones adecuadas del procedimiento para la reacción con guanidina las descritas en la Memoria Descriptiva de la Patente Belga Núm. 746.846 ó en la Solicitud de Patente de los EE.UU. Núm. 16.606, presentada en fecha 4 de Marzo de 1.970; o bien,

15 (ii) un grupo alcoxi, preferiblemente metoxi, o un grupo tioalcoholo, siendo condiciones adecuadas del procedimiento para la reacción con guanidina las descritas, por ejemplo, en la Memoria Descriptiva de la Patente del Reino Unido Número 957.797.

20 Cuando X representa un átomo de hidrógeno, Y y Z representan, cada uno, un grupo alcoxi,

16 NOV. 1974



preferiblemente un grupo metoxi, o considerados juntos representan un grupo alcoholendioxi. Esto es, cuando X representa un átomo de hidrógeno, el resto -CHYZ representa un grupo dialcohol- o un grupo alcoholen-acetal, preferiblemente un grupo dimetil-acetal. Se comprenderá que el grupo dialcohol-acetal tiene una estructura acíclica mientras que el grupo alcoholen-acetal tiene una estructura cíclica; siendo condiciones adecuadas del procedimiento para la reacción con la guanidina las descritas, por ejemplo, en las Memorias Descriptivas de las Patentes del Reino Unido Núms. 1.142.654 ó 1.102.142.

La reacción con la guanidina puede efectuarse convenientemente en un disolvente de tipo alcohol inferior, por ejemplo, metanol, etanol o isopropanol, a temperaturas elevadas. En particular, se prefiere que la reacción se lleve a cabo a la temperatura de reflujo de la mezcla de reacción, pero se han obtenido velocidades de reacción útiles a temperaturas más bajas que pueden llegar incluso a la temperatura ambiente. Se ha encontrado que la reacción con guanidina de los compuestos de la fórmula (II) en los que X e Y representan juntos un enlace adicional y Z representa el grupo  $\text{NR}^4\text{R}^5$ , se puede efectuar también si la guanidina se halla en forma del carbonato en un di-



solvente polar aprótico, p. ej., sulfóxido de dimetilo o hexametilfosforamida. La guanidina se utiliza normalmente, sin embargo, en la forma de la 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 este modo puede aislarse después, y purificarse, si es preciso, para su incorporación a 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 es también ventajoso desde el punto de vista clínico. La eficacia antibacteriana de las mezclas equimolares de sulfadimidina y sulfatiazol es superior a la de la sulfadiazina en muchos casos, y las solubilidades de estos agentes son mayores que las de la sulfadiazina tanto en medios ácidos como en medios alcalinos. Esto es importante desde el punto de vista de la compatibilidad en el riñón, y es ventajoso cuando el producto se administra a cochinitos recién nacidos o a pacientes que padezcan alguna enfermedad del riñón.

Las proporciones relativas de la sulfadimidina y del sulfatiazol pueden modificarse como se ha sugerido arriba, aunque se prefiere utilizarlos en cantidades aproximadamente iguales. La proporción de los



16 NOV 1974

componentes sulfamídicos al trimetoprim puede ajustarse también dentro de los límites propuestos para adaptarla a los requisitos de los animales tratados y a la naturaleza de la enfermedad. Parece ser que una  
5 proporción de 5:1 es clínicamente óptima y conveniente en muchos casos.

Las formulaciones de acuerdo con la invención se pueden preparar fácilmente disolviendo en primer lugar, por ejemplo, los componentes sulfamídicos en el disolvente y añadiendo después el trimetoprim. Para ciertos fines, la N,N-dietilacetamida puede reemplazar parcial o totalmente a la cantidad ajustada requerida de N,N-dimetilacetamida sin ninguna diferencia apreciable. El volumen de la formulación puede ajustarse finalmente por adición de cantidades adicionales de acetamida o cantidades pequeñas de otros disolventes no acuosos. Las cantidades de la composición potenciada pueden variar convenientemente en la formulación entre 10 y 50%, preferiblemente entre 20 y  
10 48% peso/volumen. Para animales de mayor tamaño, la concentración puede ajustarse a, por ejemplo, 48%, en tanto que los animales de tamaño mediano o las terneras se inyectan preferiblemente con soluciones al 24%. La  
15 composición puede contener también otros ingredientes, tales como anti-histaminas, vitaminas o corticosteroi-  
20 25



des.

Las dosificaciones efectivas para el tratamiento de ganado vacuno o caballos pueden contener convenientemente 1,6 g de trimetoprim y 8,0 g de cantidades equimolares de sulfadimidina y sulfatiazol en una solución de 20 ml. Se recomiendan versiones más diluídas que contienen 2,4 g de ingredientes totales en 10 ml para los animales de tamaño mediano, tales como cerdos o terneras, y dosis más pequeñas del orden de 1 ml de la misma formulación pueden ser muy adecuadas para pequeños animales domésticos.

La mayor parte de la solución preparada en gran escala se puede esterilizar con facilidad por filtración, por ejemplo a través de filtros Seitz (p. ej., del tipo 10-2, en capas K 7), a presión. La solución así obtenida se puede distribuir en ampollas esterilizadas en caso requerido.

De acuerdo con la presente invención, en otro aspecto, se provee un método para el tratamiento de animales y pacientes humanos, que comprende la administración de una dosis eficaz de una formulación, como se ha definido anteriormente en esta memoria. En particular, se pueden administrar desde 16 mg/kg a 24 mg/kg, preferiblemente alrededor de 20 mg/kg, por la vía intramuscular o intravenosa.



Ejemplo 1

Se transfirió N,N-dimetilacetamida (6 litros) a un matraz de 10 litros y se dejó en reposo durante 10 minutos bajo una corriente de nitrógeno gaseoso. Se añadió sulfadimidina (2 kg) al disolvente, y se disolvió en tanto que se continuaba la introducción de la corriente de nitrógeno gaseoso. Tan pronto como se observó una disolución clara, se añadió sulfatiazol (2 kg) y se disolvió el mismo en condiciones semejantes a la temperatura ambiente antes de tratar trimetoprim (800 g) de la misma manera.

La solución acabada que contenía los tres ingredientes activos, se ajustó al volumen final requerido (10 litros) con N,N-dimetilacetamida. La solución al 48% peso/volumen se esterilizó luego por filtración a través de un filtro Seitz 10-2 (capas K 7) bajo una presión de nitrógeno (0,9 atmósferas relativas). La preparación líquida se distribuyó en matraces de 100 ml en condiciones estériles y bajo nitrógeno gaseoso. El producto embotellado se ensayó en lo referente a esterilidad y otros requisitos, y se utilizó en ensayos en campo en ganado vacuno y en caballos, con resultados satisfactorios.

25 Ejemplo 2

16 NOV 1974



5 La solución que contenía 48% del producto de combinación se preparó de acuerdo con el método del Ejemplo 1 y se diluyó hasta una concentración de 24% peso/volumen. La preparación estéril embotellada y ensayada se empleó después para el tratamiento de terneras y cerdos en dosis de 10 ml por cada 100 a 150 kg de peso corporal, con resultados satisfactorios.

10 La presente solicitud que corresponde a la presentada en Gran Bretaña, el 24 de Septiembre de 1.973, bajo el nº 44680/73, se acoge a los beneficios del Artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

15

- REIVINDICACIONES -

20

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:

25

1ª.- Un método para la preparación de una formulación inyectable en una sola fase, que contiene de 10 a 50% en peso/volumen de la composición poten-

R9

10-11-74

- 13 -



5           ciadora constituida por sulfadimidina y sulfatiazol  
          en una proporción comprendida entre 1:3 y 3:1, y tri-  
          metoprim en N,N-dimetilacetamida, estando comprendida  
          la proporción de los componentes sulfamídicos juntos  
          al trimetoprim entre 3,5:1 y 7:1; método que compren-  
          de las etapas de disolver los componentes de sulfona-  
          midas y el trimetoprim en N,N-dimetilacetamida para  
          proporcionar los ingredientes en la concentración re-  
          querida.

10                           2ª.- Un método de acuerdo con la reivin-  
                              dicación 1ª, en el que la proporción de sulfadimidina  
                              a sulfatiazol es aproximadamente 1.

15                           3ª.- Un método de acuerdo con cualquiera  
                              de las reivindicaciones 1ª ó 2ª, en el que la propor-  
                              ción de las sulfonamidas juntas al trimetoprim es  
                              aproximadamente 5.

20                           4ª.- Un método de acuerdo con cualquiera  
                              de las reivindicaciones 1ª a 3ª, en el que la concen-  
                              tración total de los ingredientes terapéuticamente ac-  
                              tivos es mayor que 45% peso/volumen, preferiblemente  
                              48% peso/volumen.

25                           5ª.- Un método para la preparación de una  
                              formulación inyectable en una sola fase.

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

16 NOV 1974

do.

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

5

Madrid,

P.Á.

16 NOV. 1974

10

Oscar de Elzaburu  
Por Pagar.

15

20

25

*19*

10-11-74  
IGF.