

434.805



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

por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE SOLUCIONES DE OXITETRACICLINA PARA USO PARENTERAL, PERORAL Y LOCAL", favor de la firma suiza CIBA-GEIGY AG, residente en BASILEA (Suiza).

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

Este invento se refiere a una solución acuosa de oxitetraciclina para uso parenteral, peroral y local, que además de la materia activa presente en forma de base o de sal, contiene polietilenglicol, una sal soluble de magnesio, una base, agentes conservadores y un sistema tampón, y a un procedimiento para preparar esta solución.

Una condición esencial para poder aplicar conformemente a la práctica las soluciones de oxitetraciclina es su estabilidad química y física para el almacenamiento y el transporte y que se mantenga igualmente buena su compatibilidad.

Para lograr este fin se han realizado ya



- muchos ensayos, conocidos por la literatura, y se han emitido muchas propuestas para resolver el problema. En la patente inglesa nº 894.619 se recomienda, junto con el empleo de sales de magnesio como complejadores para
5. la oxitetraciclina, entre otros el polietilenglicol 300 como solubilizante, con una proporción de agua hasta el 30% en peso, para la preparación de soluciones de oxitetraciclina. La patente norteamericana nº 3.017.323 describe la formación de complejos de iones metálicos
10. de la oxitetraciclina en polietilenglicol 400 con concentraciones hasta el 70 % en peso, pero igualmente con la limitación del contenido de agua a 0 hasta 25 % en peso, fundándose en que proporciones mayores de agua perjudican claramente la estabilidad de las soluciones de oxitetraciclina. Otra propuesta se emite en la memoria alemana
15. nº 2.001.604, según la cual deben utilizarse para las preparaciones, aparte de la sustancia activa, entre otros materiales polietilenglicoles con pesos moleculares de 1.000 a 20.000, para una proporción de agua de
20. 60 a 80% en peso.

Las soluciones de oxitetraciclina conocidas hasta ahora por la literatura que contienen polietilenglicoles y agua se diferencian considerablemente en el aspecto de los ingredientes citados. De un lado se proponen soluciones con concentraciones bajas de polietilenglicol de peso molecular alto junto con una proporción alta de agua; de otro lado, soluciones con concentraciones altas de polietilenglicol, pero de peso molecular bajo, junto con una proporción baja de agua. Estas dis-

25.



- tintas relaciones de concentración se hallan en estrecha referencia con los conocidos efectos secundarios de los polietilenglicoles impartidores de solubilidad. Así, los polietilenglicoles de peso molecular alto sólo son deseables en concentraciones pequeñas, por motivos de toxicidad. La gran proporción de agua que de ello resulta forzosamente ha ocasionado en las formulaciones actuales, en general, un notable descenso de la estabilidad de las soluciones. En cambio, los polietilenglicoles de peso molecular bajo, conocidos como menos tóxicos, se han empleado hasta ahora en concentraciones altas porque con ello se perseguía solubilidad suficiente de la materia activa y mejora de la estabilidad de la solución, lo cual, por otra parte, a causa de la aparición de una presión osmótica elevada, tenía por consecuencia una influencia desfavorable en la compatibilidad, sobre todo para la aplicación parenteral. A estas correlaciones casuales se alude expresivamente tanto en la patente norteamericana nº 3.017.323 como en la memoria alemana nº 2.001.604. Las soluciones de oxitetraciclina propuestas en dicha memoria alemana contienen ciertamente (como ya se ha indicado) proporciones altas de agua, de 60 a 80 % en peso, pero permiten solamente el empleo de polietilenglicoles, en los que el peso molecular no debe ser inferior a 1000. Otra desventaja de las formulaciones de oxitetraciclina que se han dado a conocer hasta ahora resulta de la circunstancia de que su estabilidad durante el almacenamiento, particularmente en estado no refrigerado, deja que desear.



Sorprendentemente, con las soluciones de oxitetraciclina según el invento que aquí se expone han podido superarse tanto el prejuicio del mundo especializado respecto a la formulación de soluciones de oxi-

5. tetraciclina con polietilenglicoles de peso molecular bajo muy inferior a 1000 y simultáneamente gran contenido de agua como las desventajas, particularmente en la estabilidad, de que adolecen los preparados conocidos, Así, en la preparación de las soluciones de oxitetraciclina conformes a este invento se emplean, junto a una proporción de agua hasta el 80 % en peso, polietilenglicoles atóxicos, de peso molecular 300 a 600, como solubilizantes. Las soluciones contienen en detalle oxitetraciclina en forma de la base libre o como sal, una sal soluble de magnesio, polietilenglicol, agentes conservadores,
10. una base y un sistema tampón, junto a una proporción de agua de 40 a 80 % en peso. Se caracterizan en que el polietilenglicol tiene un peso molecular medio de 300 a 600, y preferentemente de 400.

20. El procedimiento de este invento para preparar las soluciones de oxitetraciclina se caracteriza por suspenderse oxitetraciclina, en forma de la base libre o como sal, en polietilenglicol de peso molecular medio 300 a 600, de preferencia 400, y luego añadirse,
25. bajo capa de N₂, solución acuosa de sal de magnesio, una base, un agente conservador y una solución tampón constituida por clorhidrato de tris-(hidroximetil)-aminometano y agua.

Cuando se emplea la oxitetraciclina en forma



de sal, se recurre al clorhidrato.

Por sal de magnesio debe entenderse el cloruro de magnesio.

5. Las relaciones molares de 1:1 a 1:4 para la oxitetraciclina respecto a la sal de magnesio ejercen influencia favorable en las propiedades de las soluciones.

10. En calidad de polietilenglicoles se emplean los tipos corrientes en el comercio de pureza farmacéutica (según DAB o PH VI o en calidad análoga). El polietilenglicol de peso molecular 400 se ha revelado aquí particularmente inocuo en el aspecto toxicológico.

15. En calidad de base entran en cuenta el NaOH y la etanolamina, mientras que en calidad de agente conservador puede recurrirse al sulfoxilato de formaldehído sódico o al metabisulfito sódico. También es apto el ácido ascórbico, solo o en combinación con metabisulfito sódico.

20. En calidad de sistema tampón se incluye el clorhidrato de tris-(hidroximetil)-aminometano, con el cual se logra una influencia favorable en la estabilidad de las soluciones.

25. Las soluciones de oxitetraciclina a que se refiere este invento son muy estables tanto química como físicamente, por lo que son estables por largo tiempo en el almacenamiento, incluso a la temperatura ordinaria. No se ha comprobado merma de la compatibilidad en el uso parenteral. Además, las soluciones de oxitetraciclina conformes a este invento permiten sin desventajas la

18 FEB. 1958



formulación de las concentraciones de materia activa de 1 a 12 % en peso. De ello se derivan, por lo que se refiere a las concentraciones más altas, ventajas esenciales, especialmente para el uso en la Medicina veterinaria. Así, dado que la dosis de aplicación está ordinariamente referida al peso corporal del animal que se trata, puede rebajarse la frecuencia de administración durante el tratamiento, lo cual conduce a disminuir el "stress" de la medicación.

10. En las formulaciones que constituyen una modalidad de realización particularmente favorable para el invento, las concentraciones de los diversos ingredientes se hallan dentro de los intervalos siguientes:

15.	Oxitetraciclina	4	a	11	%
	Polietilenglicol	18	a	28	%
	MgCl ₂	2,5	a	5,5	%
	Etanolamina	1,3	a	4,3	%
	Agente conservador	0,4	a	0,5	%
20.	Tris-(hidroximetil)-aminometano	0,10	a	0,35	%
	HCl 0,1 N	2,0	a	8,5	%
	H ₂ O (total)	48	a	75	%.

El invento se ilustra a continuación por medio de los ejemplos que siguen.

25. EJEMPLO 1

Se suspenden 5,4 g de oxitetraciclina, clorhidrato, en 20,0 g de polietilenglicol 400. A continuación se añaden, agitando y bajo capa de N₂, 30,6 g de solución de cloruro de magnesio al 10%, 23,75 g de

- solución de etanolamina al 10 %, 0,5 g de sulfoxilato de formaldehído sódico y 27,67 g de solución tampón constituida por 0,167 g de tris-hidroximetil-aminometano, 4,192 de HCl 0,1 N y 23,311 g de agua. El pH de esta solución es de 8,6 y el contenido de agua asciende a 72,23 %. La solución tiene un contenido de materia activa de 54 mg de clorhidrato de oxitetraciclina por cc.

EJEMPLO 2

10. Se suspenden 5,4 g de clorhidrato de oxitetraciclina en 25 g de polietilenglicol 400. Luego se añaden, agitando y bajo capa de N₂, 30,6 g de solución al 10% de cloruro de magnesio, 22,4 g de solución al 10% de etanolamina, 0,5 g de sulfoxilato de formaldehído sódico y 23,0 g de solución tampón constituida por 0,139 g de tris-hidroximetil-aminometano, 3,48 g de HCl 0,1 N y 19,381 g de agua. El pH de esta solución es de 8,5 y el contenido de agua asciende al 67%. La solución tiene un contenido de materia activa de 54 mg de oxitetraciclina clorhidrato por cc.

20. EJEMPLO 3

25. Se disuelven 0,351 g de tris-hidroximetil-aminometano en 48,862 g de agua y se añaden todavía 8,787 g de HCl 0,1 N. En 50 g de esta solución tampón se disuelven luego 5,5 g de cloruro de magnesio. Por separado, se disuelven en el resto de la solución tampón (8,0 g) 0,5 g de sulfoxilato de formaldehído sódico. Luego, bajo capa de N₂, se añaden estas soluciones una tras otra a una suspensión de 10,8 g de oxitetraciclina, 30,0 g de polietilenglicol 400 y 4,48 g de etanolamina.



Se origina una solución amarilla límpida, con pH de 8,5 y un contenido de agua de 48,8 %. El contenido de materia activa asciende a 10,8 mg de clorhidrato de oxitetraciclina por cc.

5. EJEMPLO 4

Se suspenden en 20,0 g de polietilenglicol 400 6,21 g de clorhidrato de oxitetraciclina y luego, agitando y bajo capa de nitrógeno, se añaden 35,20 g de solución de cloruro de magnesio al 10%, 25,5 g de solución de etanolamina al 10%, 0,5 g de sulfoxilato de formaldehído sódico y 19,23 g de solución tris-tampón. Esta última consta de 0,12 g de trishidroximetilaminometano, 2,49 g de HCl 0,1 N y 16,62 g de agua. Se origina una solución de color amarillo claro, con pH de 8,6, un contenido de agua de 71,3 % y un contenido de materia activa de 62,1 mg por cc.

EJEMPLO 5

Se suspenden en 20,0 g de polietilenglicol 400 5,50 g de oxitetraciclina base. Se añaden a esta suspensión, agitando y bajo capa de nitrógeno, 35,2 g de solución de cloruro de magnesio al 10%, 15,8 g de solución de etanolamina al 10% y 0,5 g de sulfoxilato de formaldehído sódico. Luego se completa la solución hasta 100 cc con 29,35 g de solución tris-tampón que contienen 0,18 g de trishidroximetilaminometano, 3,81 g de HCl 0,1 N y 25,36 g de agua. La solución límpida, de color amarillo claro, tiene un pH de 8,6, un contenido de agua de 71,2 % y un contenido de materia activa de 55,0 mg de oxitetraciclina base por cc.



EJEMPLO 6

- Se suspenden 5,75 g de oxitetraciclina base en 20,0 g de polietilenglicol 400. A esta suspensión se añaden, bajo capa de nitrógeno y agitando, 35,2 g de solución de cloruro de magnesio al 10%, 16,6 g de solución de etanolamina al 10%, 0,5 g de sulfoxilato de formaldehído sódico y 28,91 g de solución tris-tampón, constituida por 0,18 g de trishidroximetilaminometano, 3,76 g de HCl 0,1 N y 24,97 g de agua. La solución límpida, de color amarillo claro, tiene un pH de 8,6, un contenido de agua de 71,59% y un contenido de materia activa de 57,5 mg de oxitetraciclina base por cc.

EJEMPLO 7

- A 9,45 g de una solución al 33,3 % de etanolamina se añaden 11,0 g de una solución al 50 % de cloruro de magnesio, 0,5 g de sulfoxilato de formaldehído sódico y 30,0 g de polietilenglicol 400. Se disuelven en esta solución, bajo capa de N₂ y agitando, 11,0 g de oxitetraciclina base y luego se la completa hasta 100 cc con 47,97 g de solución tris-tampón. La solución tris-tampón está constituida por 0,29 g de trishidroximetilaminometano, 6,24 g de ácido clorhídrico 0,1 N y 41,44 g de agua. La solución límpida, de color amarillo claro, tiene un pH de 8,5, un contenido de agua de 53,2 % y un contenido de materia activa de 110 mg de oxitetraciclina base por cc.

El agua utilizada para los ejemplos debe estar exenta de pirógenos.



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 patente suiza nº 2276/74 del 19 de Febrero de 1974.

5. 1. Procedimiento para la preparación de soluciones de oxitetraciclina para uso parenteral, peroral y local, caracterizado por suspenderse la materia activa oxitetraciclina, en forma de la base libre o como sal, en polietilenglicol de peso molecular medio 300 a 600 y añadirse luego, bajo capa de N₂, solución acuosa de sal de magnesio, un agente conservador y una solución tampón constituida por clorhidrato de tris-(hidroximetil)-aminome-
no y agua.
10. 2. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado en que el polietilenglicol presenta preferentemente un peso molecular medio de 400.
15. 3. Procedimiento, según la reivindicación 1, caracterizado porque en una forma preferente de realización, la solución acuosa de oxitetraciclina presenta un contenido de agua de 40 a 80% en peso.
20. 4. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado en que preferentemente la concentración del polietilenglicol es de 20 a 30%.
25. 5. Procedimiento, según la reivindicación 1, caracterizado en que el pH de la solución se establece



entre 8,0 y 9,0.

6. Procedimiento según las reivindicaciones 1 y 5, caracterizado en que preferentemente, el pH de la solución se ajusta entre 8,5 y 8,9.

5.

7. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado en que la relación molar de oxitetraciclina a sal de magnesio es de 1:1 a 1:4.

10.

8. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por seleccionarse en calidad de sal de magnesio, el cloruro de magnesio.

9. Procedimiento para la preparación de soluciones de oxitetraciclina, para uso parenteral, peroral y local.

15.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 11 hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a 18 Febrero 1974

p.a.

JAIMÉ ISERN

p. p.

Firmado: JOSÉ F. NIETO

vf.