

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



19 ES	11 NÚMERO	10 AI
	21 444.286	
	22 FECHA DE PRESENTACION	

PATENTE DE INVENCION



30 PRIORIDADES:	32 FECHA	33 PAIS
31 NÚMERO		
46406	8 de enero de 1975	ISRAEL

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07C // A61K	

64 TITULO DE LA INVENCION

"Perfeccionamientos en la obtención de composiciones suspendibles en agua de 1,3-bis[(-p-clorobencilideno)-amino]-guanidina"

71 SOLICITANTE (S)

ABIC LTD.

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

Ramat Gan (Israel) 5 Hayozma Street

72 INVENTOR (ES)

Dr. Morris E. Stolar,
Es de su propia invención y deca sus derechos a la entidad solicitante.

73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE

Don Ignacio PONTI GRAU



La presente invención se refiere a perfeccionamientos en la obtención de composiciones suspendibles en agua y que comprenden 1,3-bis[(-p-clorobencilideno)-amino]-7-guanidina (denominada "Robenidine" en lo sucesivo) o una de sus sales. En particular, la invención será ilustrada con referencia al clorhidrato de robenidine, pero no se halla limitada a esta substancia.

Es sabido que el clorhidrato de robenidine puede ser utilizado en el tratamiento de animales de sangre caliente, en particular aves, infectados con la enfermedad protozoica Coccidiosis. Ver, por ejemplo, W. M. Reich et al, Avian Diseases 14 (4) 142, (1971); S. Kantor et al, Science 168, 373-4 (1970); patente inglesa nº 1 256 723; J. F. Ryley y R.G. Wilson, Z. Parazitenk 37, 85-93 (1971).

Una medicina veterinaria que ha de ser suministrada en dosis tan uniformes como sea posible, es mezclada con el alimento o bien con el agua de beber. La manera de administración preferida es formando parte del agua de beber por las siguientes razones:

La administración de piensos medicados a animales enfermos, frecuentemente es insatisfactoria. En este estado de salud el apetito del animal se reduce, de forma que comen una menor cantidad de alimento y, en consecuencia, ingieren una dosis de medicina inferior a la terapéuticamente requerida. Por otro lado, los animales enfermos continúan bebiendo agua.

Además es sabido que los animales de sangre caliente beben aproximadamente el doble de lo que comen, y por tan



- to, en el agua es suficiente una concentración de aproximadamente la mitad de la necesaria con el pienso. En adición, la presencia de una droga en forma de solución acelera la cura a causa de una mejor disponibilidad. Finalmente, la administración de una medicina veterinaria para fines de curación en forma de solución o suspensión acuosa, tiene la ventaja de ser más sencilla y más conveniente que la administración formando parte del alimento. En el primer caso, el granjero o el veterinario obtiene una composición que comprende el material activo y que puede ser mezclada fácilmente con agua, mientras que si administra un pienso medicado, queda subordinado al suministro del fabricante de piensos.
5. 10.

- La patente francesa nº 2 012 054 indica que las diversas sales de robenidine son muy solubles en agua, y sugiere que estas sales pueden ser administradas como formando parte del agua de beber.
- 15.

- La dosis terapéuticamente eficaz de sales de robenidine varía de animal a animal. Así, por ejemplo, la dosis recomendada para aves es de 30 mg por kilogramo de pienso. Ahora, la solicitante ha encontrado que es suficiente para una cura completa, aproximadamente 15 mg por litro de agua de beber, en el tratamiento de aves.
- 20.

- La solicitante ha tratado de establecer la solubilidad y la aptitud para la suspensión de algunas sales de Robenidine en agua a la temperatura ambiente. Se ha encontrado que después de aproximadamente media hora, sólo 5 mg del clorhidrato o del nitrato se han disuelto en un litro de agua. (Del sulfato y del bromuro no se ha podido encontrar)
- 25.



trar trazas después de media hora de agitación). Incluso después de una agitación constante durante alrededor de 24 horas, sólomente se han disuelto unos 8 mg del clorhidrato o del nitrato en un litro de agua.

5. Evidentemente, el anterior grado de solubilidad no es suficiente a los fines de administrar la sal de Robenidine como parte del agua de beber. La cantidad disuelta en el agua, incluso al cabo de 24 horas, está muy por debajo de la dosis terapéutica requerida. Además, para que una
10. droga pueda ser administrada como parte del agua de beber, ha de ser susceptible de ser disuelta o suspendida instantáneamente en el agua.

- En la solicitud de patente norteamericana copendiente, nº 488 476 se describe y reivindica una composición
15. hidrosoluble que comprende una sal de Robenidine, un disolvente orgánico hidrosoluble adecuado y un solubilizante hidrosoluble adecuado, siendo mutuamente miscibles dichos disolvente y solubilizante.

- Esta composición tiene ciertas ventajas, pero se
20. ha encontrado que los disolventes orgánicos que se ha de utilizar son relativamente caros. Por tanto, las composiciones resultantes también son de coste elevado, lo que muchas veces hace antieconómico su empleo.

- Es deseable proporcionar una composición que comprenda Robenidine y que soslaye el anterior inconveniente,
25. o sea, que sea más barata por el hecho de hacer posible reducir la cantidad necesaria del caro disolvente orgánico.

Ahora se ha encontrado que a fin de alcanzar el



efecto deseado, o sea, que la Robenidine pueda ser administrada formando parte del agua de beber, no es imprescindible que la composición sea completamente soluble en agua. Es suficiente que después de la adición de la composición al agua se obtenga una suspensión que permanezca estable durante al menos 4 horas.

Por tanto, la presente invención tiene por objeto perfeccionar la obtención de composiciones de 1,3-bis(4-p-clorobencilideno)-amino-7-guanidina, o bien una de sus sales fisiológicamente aceptables, por el hecho de suspender la referida substancia activa, por ejemplo el cloruro de Robenidine, en N-metil-3-pirrolidona en presencia de un coloide protector, llevando la suspensión obtenida, mediante un agente tamponador, a un pH comprendido entre 7 y 9,5. De esta manera se obtiene composiciones que son fácilmente suspendibles en agua inmediatamente antes de su empleo.

También es posible incorporar substancias adicionales en la etapa de suspensión de la substancia activa en la N-metil-3-pirrolidona, en particular aquéllas que puedan tener un efecto terapéutico adicional o que mejoren el valor terapéutico de la composición.

Así, por ejemplo, es sabido que el consumo de cantidades excesivas de Robenidine tiende a comunicar un sabor desagradable a la carne de los animales tratados con la misma. Ahora se ha encontrado que la administración simultánea de una droga sulfa, potenciada o no potenciada, con la Robenidine, puede ser conveniente a fin de reducir la cantidad de esta última que es necesaria para el tratamiento terapéu-



tico, o bien aumentar la eficacia terapéutica de la Robenidine sin aumento de la dosificación.

5. Como drogas sulfa adecuadas se pueden mencionar, por ejemplo, la sulfadiacina, sulfadoxina, sulfadimetoxina, sulfametoxazol, sulfadimidina y la sulfaquinaxolina.

10. Como potenciadores adecuados es necesario mencionar, entre otros, las 2,4-diaminopirimidinas que tengan un grupo bencilo substituído en la posición 5, o bien un grupo fenilo substituído en la posición 5, junto con un grupo alquilo inferior en la posición 6. Compuestos adecuados de la clase anterior son, por ejemplo, trimetoprim, diaveridina, 2,4-diamino-5-(4-clorobencil)-6-etilpirimidina, ormetoprim, 2,4-diamino-5-(3,4-dimetoxi-5-bromobencil)-pirimidina y la pirimetamina.

15. Todos los compuestos que pasen a formar parte de la composición obtenida de acuerdo con la invención, o sea los coloides, las sustancias tamponadoras y cualesquiera otros compuestos adicionales, en caso de estar presentes, han de ser atóxicos, fisiológicamente aceptables, de buen sabor y estables. Como es natural, han de contribuir al objeto de la presente invención, o sea, permitir la preparación de una composición estable que suministre una suspensión estable después de su adición al agua.

25. Un coloide protector es aquél que es apto para impedir la precipitación de otro coloide (Ver, The American Illustrated Medical Dictionary, Dorland, 22nd Edition, W. B. Saunders Comp ., page 334).

Como coloides protectores se puede utilizar, por



ejemplo, varias gomas, tales como acacia, PVP, CMC, metil celulosa, alginatos, Zantan, etc. El preferido es el éter de hidroxipropilcelulosa, tal como el Klucel LF (Marca registrada de Hercules, Inc., Wilmington, Del.).

5. Se puede utilizar como tampón, por ejemplo, un tampón de fosfato adecuado, una solución de NaOH, etcétera.

10. La relación entre los varios ingredientes puede ser variada en una gran amplitud. Las composiciones preferidas son preparadas de acuerdo con la invención de manera que comprenden 0,02 a 1% (todos los porcentajes son en peso) de Robenidine (calculada como base), 0,03 a 20% de N-metil-2-pirrolidona y 1 a 10% de coloide, siendo el resto agua y, en caso necesario, agente tamponador. La relación de Robenidine a N-metil-2-pirrolidona es preferiblemente de al menos 1 : 4,6.

15. Las composiciones obtenidas de acuerdo con la presente invención son estables durante varios meses y pueden ser almacenadas durante este periodo.

20. Las técnicas operatorias pueden ser las corrientes en el ramo, aunque un proceso preferido es el siguiente:

25. La robenidine o su sal es disuelta en la N-metil-2-pirrolidona, calentando si es necesario. Entonces esta solución es añadida agitando a una mezcla recientemente preparada del coloide protector y agua. La suspensión obtenida es agitada durante algunos minutos. Luego, si es necesario, se añade más agua y el agente tamponador bajo agitación. La composición obtenida puede ser envasada y almacenada.

Las composiciones obtenidas de acuerdo con la pre



sente invención pueden ser utilizadas para preparar suspensiones acuosas que contienen una dosis terapéuticamente eficaz de Robenidine, Estas suspensiones son obtenidas instantáneamente.

5. La dosis terapéuticamente efectiva de Robenidine varía con los animales que se ha de tratar con la misma. No obstante, en las aplicaciones recomendadas, esta dosis ha de variar entre 10 y 100 mg/litro de agua.

10. Las suspensiones obtenidas son estables durante al menos 4 horas, o sea, que no se ha observado sedimentación durante este periodo.

La presente invención será descrita ahora con referencia a los siguientes ejemplos, sin quedar limitada por los mismos.

15. EJEMPLO 1.

Se prepara una composición de la siguiente manera:

- a) Se disuelve 0,256 g de Robenidine HCl en 3 g de N-metil-2-pirrolidona, calentando suavemente.
- b) Se dispersa 5 g de Klucel LF en 70 cc de agua hirviente, con agitación. Entonces la dispersión es dejada enfriar hasta la temperatura ambiente.
20. c) La solución de Robenidine es añadida gradualmente a la dispersión de Klucel LF mientras se agita. Luego se continúa la agitación durante unos 10 minutos.
25. d) El pH es ajustado a 7 mediante la adición de una solución de NaOH al 10%, y se añade agua para completar el volumen hasta 100 cc.

se obtiene una composición estable.



En el caso de que esta composición deba ser utilizada en una bomba proporcional, se diluye 7,8 ml de la misma con 992,8 ml de agua para proporcionar una concentración de 20 ml de Robenidine por litro de agua.

5. Se puede preparar, no obstante, cualesquiera sus pensiones deseadas que comprendan aproximadamente 10 a 100 mg de Robenidine por litro de agua.

Las suspensiones obtenidas son estables por al me nos 4 horas.

10. EJEMPLO 2.

De la misma manera descrita en el ejemplo 1 se prepara la siguiente composición:

	Robenidine HCl	0,256 g
	N-metil-2-pirrolidona	1,400 g
15.	Klucel LF	7,000 g
	Solución de NaOH al 10% hasta pH 7	
	Agua q.s.	100,000 ml

La composición obtenida es estable.

20. Se prepara suspensiones como en el ejemplo 1, las cuales también tienen la estabilidad requerida.

EJEMPLO 3.

De la misma manera descrita en el ejemplo 1 se prepara la siguiente composición:

	Robenidine HCl	0,020 g
25.	N-metil-2-pirrolidona	0,100 g
	Klucel LF	4,000 g
	Tampón de fosfato, pH 7, q.s.	100,000 ml

La composición obtenida es estable.



Se prepara suspensiones como en el ejemplo 1, las cuales también tienen la estabilidad requerida.

EJEMPLO 4.

5. De la misma manera descrita en el ejemplo 1 se prepara la siguiente composición:

	Robenidine nitrato	10,00 g
	N-metil-2-pirrolidona	50,00 g
	Solución de NaOH al 10% hasta pH 7	
	Klucel LF	5,00 g
10.	Agua q.s.	100,00 ml

La composición obtenida es estable.

Se prepara suspensiones como en el ejemplo 1, las cuales también tienen la requerida estabilidad.

EJEMPLO 5.

15. De la misma manera descrita en el ejemplo 1 se prepara la siguiente composición:

	Robenidine HCl	0,256 g
	Sulfadimidina	3,077 g
	Pirimetamina	0,307 g
20.	N-metil-2-pirrolidona	5,000 g
	Klucel LF	7,000 g
	Tampón de fosfato, pH 7, q.s.	100,000 ml

La sulfamidina y la pirimetamina fueron añadidas en la etapa a) de acuerdo con el ejemplo 1.

25. La composición obtenida es estable.

Se diluye 7,8 ml de la suspensión anterior con 992,2 ml de agua. Una suspensión estable comprende:

	Robenidine HCl	0,020 g
--	----------------	---------



Sulfadimidina	0,240 g
Pirimetamina	0,024 g

- . -

N O T A

Se reivindica como objeto de la presente patente de invención:

5. 1. Perfeccionamientos en la obtención de composiciones suspendibles en agua de 1,3-bis[(-p-clorobencilideno)-amino]-guanidina, que comprende el disolver la referida substancia activa en un disolvente orgánico hidrosoluble, caracterizados esencialmente por el hecho de que la 1,3-bis
10. [(-p-clorobencilideno)-amino]-guanidina o una de sus sales, tales como su cloruro, es suspendida en N-metil-2-pirrolidona en presencia de un coloide protector, y la suspensión obtenida es llevada, mediante un agente tamponador, a un valor de pH de 7 - 9,5.
15. 2. Perfeccionamientos en la obtención de composiciones suspendibles en agua de 1,3-bis[(-p-clorobencilideno)-amino]-guanidina, de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizados esencialmente por el hecho de disolver una droga sulfa, potenciada o no potenciada, junto con la 1,3-
20. -bis[(-p-clorobencilideno)-amino]-guanidina o un derivado de la misma, en la N-metil-2-pirrolidona.
3. Perfeccionamientos en la obtención de composiciones suspendibles en agua de 1,3-bis[(-p-clorobencilideno)-amino]-guanidina, que comprende el disolver la referida substancia activa en un disolvente orgánico hidrosoluble, caracterizados esencialmente por el hecho de que la 1,3-bis[(-p-clorobencilideno)-amino]-guanidina o una de sus sales, es suspendida en N-metil-2-pirrolidona en presencia de un coloide protector, y la suspensión obtenida es llevada, mediante un agente tamponador, a un valor de pH de 7 - 9,5.



no)-amino7-guanidina, según la reivindicación 1, caracterizados por el hecho de que el coloide protector es seleccionado de entre el grupo que comprende acacia, FVP, CMC, metilcelulosa, alginatos, xantan, etcétera.

5. 4. Perfeccionamientos en la obtención de composiciones suspendibles en agua de 1,3-bis[(-p-clorobencilideno)-amino7-guanidina, según las reivindicaciones 1 o 3, caracterizados por el hecho de que el coloide protector es un éter de hidroxipropilcelulosa, por ejemplo Klucel LF.
10. 5. Perfeccionamientos en la obtención de composiciones suspendibles en agua de 1,3-bis[(-p-clorobencilideno)-amino7-guanidina, según la reivindicación 1, caracterizados por el hecho de que la N-metil-2-pirrolidona se halla presente en una proporción de al menos 4,6 : 1 respecto de la 1,3-bis[(-p-clorobencilideno)-amino7-guanidina o su sal.
15. 6. Perfeccionamientos en la obtención de composiciones suspendibles en agua de 1,3-bis[(-p-clorobencilideno)-amino7-guanidina, según las reivindicaciones 1 y 5, caracterizados por el hecho de efectuar la suspensión con 0,02 a 15% de 1,3-bis[(-p-clorobencilideno)-amino7-guanidina, calculada como base.
20. 7. Perfeccionamientos en la obtención de composiciones suspendibles en agua de 1,3-bis[(-p-clorobencilideno)-amino7-guanidina, según las reivindicaciones 1, 5 y 6, caracterizados por el hecho de utilizar 0,03 a 20% de N-metil-2-pirrolidona.
25. 8. Perfeccionamientos en la obtención de composiciones suspendibles en agua de 1,3-bis[(-p-clorobencilideno)-amino7-guanidina, según las reivindicaciones 1, 5 y 6, caracterizados por el hecho de utilizar 0,03 a 20% de N-metil-2-pirrolidona.



no)-amino7-guanidina, según las reivindicaciones 1 y 5 a 7, caracterizados por el hecho de utilizar 1 a 10% de coloide protector.

5. 9. Perfeccionamientos en la obtención de composiciones suspendibles en agua de 1,3-bis[(-p-clorobencilide no)-amino7-guanidina, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizados por el hecho de hacer intervenir en la suspensión una substancia adicional.

10. 10. Perfeccionamientos en la obtención de composiciones suspendibles en agua de 1,3-bis[(-p-clorobencilide no)-amino7-guanidina, según las reivindicaciones 1 y 9, caracterizados por el hecho de que la substancia adicional es una droga sulfa.

15. 11. Perfeccionamientos en la obtención de composiciones suspendibles en agua de 1,3-bis[(-p-clorobencilide no)-amino7-guanidina, según las reivindicaciones 1, 9 y 10, caracterizados por el hecho de que la referida droga sulfa es una sulfa potenciada.

20. 12. Perfeccionamientos en la obtención de composiciones suspendibles en agua de 1,3-bis[(-p-clorobencilide no)-amino7-guanidina, según las reivindicaciones 1 y 9 a 11, caracterizados por el hecho de que la droga sulfa es elegida de entre el grupo que comprende: sulfadiacina, sulfadoxina, sulfadimetoxina, sulfametoxasol, sulfadimidina y sulfaquinoxolina.

25. 13. Perfeccionamientos en la obtención de composiciones suspendibles en agua de 1,3-bis[(-p-clorobencilide no)-amino7-guanidina, según las reivindicaciones 1 y 9 a 12,



caracterizados por el hecho de que la potenciación se realiza mediante un agente potenciador elegido de entre el grupo que comprende 2,4-diaminopirimidinas que presentan un grupo bencilo substituído en posición 5, o bien un grupo fenilo substituído en la posición 5, junto con un grupo alquilo inferior en la posición 6.

5. 14. Perfeccionamientos en la obtención de composiciones suspendibles en agua de 1,3-bis[(-p-clorobencilideno)-amino]-7-guanidina, según las reivindicaciones 1 y 9 a 13, caracterizados por el hecho de que el agente potenciador es elegido de entre el grupo que comprende: Trimetoprim, diaveridina, 2,4-diamino-5-(4-clorobencil)-6-etilpirimidina, ormetoprim, 2,4-diamino-5-(3,4-dimetoxi-5-bromobencil)-pirimidina y pirimetamina.

10. 15. Perfeccionamientos en la obtención de composiciones suspendibles en agua de 1,3-bis[(-p-clorobencilideno)-amino]-7-guanidina.

La presente memoria descriptiva consta de catorce hojas foliadas escritas a máquina por una sola cara.

Barcelona, 8 de enero de 1976

ABIG LTD.

P.a.

