



ESPAÑA

Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.

PATENTE DE INVENCIÓN

ES

458413

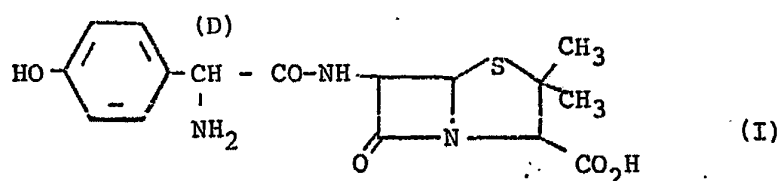
11	NUMERO	458.413
21	FECHA DE PRESENTACION	3-5-77

A1

10	PRIORIDADES:	22	FECHA	53	PAIS
37	NUMERO	13-5-76			Gran Bretaña.
19652/76					
47	FECHA DE PUBLICIDAD	51	CLASIFICACION INTERNACIONAL	62	PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
		C07D, A61K			
54	TITULO DE LA INVENCIÓN				
	MEJORAS INTRODUCIDAS EN UN PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE UNA COMPOSICION DE AMOXICILINA SODICA.-				
71	SOLICITANTE (S)				
	BEECHAM GROUP LIMITED.-				
	DOMICILIO DEL SOLICITANTE				
	Beecham House, Great West Road, Brentford, Middlesex, TW8 9BD. GRAN BRETAÑA.-				
72	INVENTOR (ES)				
	Stuart Anthony Hill, de nacionalidad británica.				
73	TITULAR (ES)				
74	REPRESENTANTE				
	D. BERNARDO UNGRIA GOIBURU.-				

1 Esta invención se refiere a composiciones farmacéu-
ticas inyectables que contienen amoxicilina sódica.

En la patente británica 1.241.844 se describen en
tre otros compuestos la amoxicilina y sus sales. La amoxi-
5 cilina, que es la penicilina de fórmula (I):



10 es extensamente conocida por su amplio espectro antibac-
teriano de elevado orden. Una de las grandes ventajas de
la amoxicilina es que es muy bien absorbida por adminis-
15 tración oral pero hay ocasiones en que es conveniente admi-
nistrarla parenteralmente. Es posible utilizar los métodos
descritos en la patente británica nº 1.241.844 para formar
la sal sódica de amoxicilina que después puede disolverse
en agua estéril y utilizarse como composición inyectable.
20 Sin embargo, estas sales sódicas conocidas con anteriori-
dad suelen ser incompletamente solubles en agua a algunas
de las concentraciones necesarias para uso parenteral. Evi-
dentemente esta desventaja no impide el uso de las sales
sódicas conocidas para formar composiciones inyectables de
25 amoxicilina pero sería más conveniente en la práctica mé-

1 dica disponer de un preparado inyectable de amoxicilina que
fuera completamente soluble. Ahora hemos descubierto esta
composición.

5 En consecuencia, esta invención proporciona una com-
posición farmacéutica adaptada para la administración al
hombre por inyección, cuya composición comprende amoxicili-
na sódica y fosfato trisódico, siendo la relación ponderal
de amoxicilina sódica a fosfato trisódico de 8:1 a 50:1.

10 En el sentido utilizado aquí, el término "inyección"
incluye también el concepto de "infusión", de manera que se
observará que las composiciones de esta invención son ade-
cuadas para administración por inyección intravenosa o por
infusión así como por inyección intramuscular.

15 Un aspecto especialmente útil de la invención propor-
ciona una composición farmacéutica adecuada para la adminis-
tración al hombre por inyección, constituida por una solu-
ción acuosa que contiene amoxicilina sódica y fosfato trisó-
dico en una relación ponderal de amoxicilina sódica a fos-
fato trisódico comprendida entre 8:1 y 50:1.

20 En el sentido utilizado aquí, el término "disolvente
acuoso" se refiere al agua o al agua mezclada con uno o
más compuestos alcohólicos farmacéuticamente aceptables co-
mo etanol, n-propanol, isopropanol, dietilenglicol, propi-
lenglicol o gliceraldehído. Normalmente se incluyen en el
25 disolvente no más de dos y habitualmente no más de uno de

1 dichos compuestos alcohólicos.

 Los disolventes acuosos especialmente adecuados están constituidos por agua y agua mezclada con hasta un 30 % en volumen de etanol o de propilenglicol.

5 El disolvente acuoso preferido para uso en las composiciones de esta invención es el agua.

 Las soluciones de la invención presentan una útil estabilidad.

10 Desde otro punto de vista, esta invención proporciona una composición farmacéutica sólida que puede ser disuelta en un disolvente acuoso y utilizada para inyección, que comprende amoxicilina sódica y fosfato trisódico en una relación ponderal de amoxicilina sódica a fosfato trisódico de 8:1 a 50:1. Estas composiciones son especialmente ventajosas debido a su facilidad de preparación y uso.

15 En otro aspecto, esta invención proporciona una composición farmacéutica en forma de envase en dos paquetes o jeringa en dos partes, donde un paquete o parte contiene una cierta cantidad de amoxicilina sódica en forma de polvo seco y el segundo paquete o parte contiene una solución acuosa de fosfato trisódico, siendo la relación ponderal de amoxicilina sódica a fosfato trisódico de 8:1 a 50:1.

20 En otro aspecto, esta invención proporciona una composición farmacéutica en forma de envase de dos paquetes o jeringa en dos partes, donde un paquete o parte contiene

25

1 amoxicilina sódica en forma de polvo seco junto con fos-
fato trisódico en forma de sólido seco, siendo la rela-
ción ponderal de amoxicilina sódica a fosfato trisódico
de 8:1 a 50:1, y el segundo paquete o parte contiene un
5 disolvente acuoso.

Todavía en otro aspecto, esta invención proporci-
na una composición farmacéutica en forma de envase en dos
paquetes, donde un paquete contiene amoxicilina sódica y
el otro contiene fosfato trisódico, siendo la relación
10 ponderal de amoxicilina sódica a fosfato trisódico de
8:1 a 50:1.

Para todos los aspectos de esta invención, la rela-
ción de amoxicilina sódica a fosfato trisódico presente es
más adecuadamente de 10:1 a 30:1 y preferiblemente de 14:1
15 a 28:1 aproximadamente, por ejemplo alrededor de 28:1.

Normalmente las composiciones de esta invención se
administran en forma de soluciones al 5-30 % (calculado
sobre el peso de amoxicilina sódica presente). Así, la can-
20 tidad de disolvente acuoso presente en la segunda parte o
paquete de las composiciones en dos partes antes menciona-
das ha de ser suficiente para formar una solución al
5-30 %.

Preferiblemente las composiciones de esta invención
se presentan en dosis unitarias que nominalmente contienen
25 el equivalente de unos 125 mg, 250 mg, 375 mg, 500 mg,

1 750 mg, 1 g, 2 g, 4 g, ó 5 g de amoxicilina pura en forma
de ácido libre. De acuerdo con la práctica convencional,
estas dosis unitarias habitualmente contienen un exceso
de alrededor del 5-10 % de amoxicilina sódica sobre la can-
5 tidad nominal, para permitir la fácil retirada de la dosis
requerida y tener en cuenta la descomposición que pudiera
producirse en almacenamiento prolongado.

Normalmente las composiciones de esta invención están
contenidas en frascos o ampollas de vidrio o de plástico
o sus equivalentes.

10 Si se desea, los diversos aspectos de esta invención
también pueden comprender los excipientes convencionales
utilizados en composiciones inyectables tales como sales
para que las soluciones inyectables finales sean isotóni-
cas con la sangre.

15 Todos los componentes inyectables de esta invención
deben esterilizarse. Esto puede conseguirse por cualquier
método conveniente tal como calefacción, irradiación o fil-
tración esterilizante.

20 El fosfato trisódico utilizado para preparar las com-
posiciones de esta invención puede estar hidratado, por
ejemplo el dodecahidrato o ser anhidro. Frecuentemente es
preferible utilizar el material seco, por ejemplo conte-
niendo no más del 3 % de agua y preferiblemente no más del
25 2 % de agua (por análisis Karl-Fischer), ya que el uso de

1 este material seco en la preparación de las composiciones
secas de esta invención puede conducir a composiciones con
características de almacenamiento especialmente buenas.

5 El fosfato trisódico puede ser preparado adecuadamen
te seco y estéril disolviéndolo en agua destilada exenta
de pirógenos y haciendo pasar la solución a través de un
filtro esterilizante en metanol estéril. El fosfato trisó-
dico precipitado se separa por filtración y se seca en una
10 estufa de aire caliente bajo condiciones asépticas. Alternativa y preferiblemente, la solución acuosa estéril se seca
por atomización en un sistema de secado por atomización
aséptico, tal como el descrito por Masters y Vestergaard
en "Aseptic and Closed Cycle Spray Drying in Pharmaceuti-
cals/Bio-chemicals Manufacture", Process Biochemistry,
15 Enero/Febrero 1975, pág. 21.

La amoxicilina sódica para uso en las composiciones
de esta invención puede ser preparada por métodos conven-
cionales como los descritos en la patente británica núme-
ro 1.241.844.

20 Esta invención también proporciona un procedimiento
para la preparación de las composiciones de la misma, que
consiste en asociar la amoxicilina sódica y el fosfato tri-
sódico.

25 Naturalmente, la naturaleza exacta de este procedi-
miento varía con la naturaleza de la composición a prepa-

1 rar.

5 Las composiciones de la invención en forma de soluciones acuosas pueden ser preparadas disolviendo la amoxicilina sódica y el fosfato trisódico en un disolvente acuoso. Este procedimiento puede ser realizado así: (a) se disuelve la amoxicilina sódica sólida en una solución de fosfato trisódico en un disolvente acuoso o (b) se disuelve una mezcla seca de fosfato trisódico sólido y amoxicilina sódica sólida en un disolvente acuoso o (c) se disuelve el fosfato trisódico sólido en una solución de amoxicilina sódica en un disolvente acuoso o (d) se mezcla una solución de fosfato trisódico en un disolvente acuoso con una solución de amoxicilina sódica en un disolvente acuoso.

10 Las composiciones farmacéuticas "sólidas" de la invención pueden ser preparadas mezclando entre sí la amoxicilina sódica y el fosfato trisódico.

15 Las composiciones farmacéuticas en forma de envases de dos paquetes o jeringas en dos partes pueden ser preparadas introduciendo los ingredientes apropiados en los paquetes o partes adecuados.

20 La invención también proporciona un método de tratamiento de las enfermedades en el hombre que consiste en administrar por inyección una solución acuosa de acuerdo con la invención.

25 La invención también proporciona un método de mejo-

1 rar la solubilidad de la amoxicilina sódica en un disolven-
te acuoso, que consiste en agregar al disolvente fosfato
trisódico en cantidad suficiente para llegar a una relación
ponderal entre la amoxicilina sódica y el fosfato trisódico
5 comprendida entre 8:1 y 50:1.

Adecuadamente este método se lleva a cabo preparando
las composiciones en forma de soluciones acuosas, tal como
se ha descrito anteriormente.

Los siguientes ejemplos ilustran la invención:

10

EJEMPLO 1

Se disuelve 1 kg de dodecahidrato de fosfato trisó-
dico, de pureza adecuada para ser inyectado al hombre, en
3,5 litros de agua destilada exenta de pirógenos y se fil-
tra a través de un filtro de acetato de celulosa de 0,22 mi-
15 cras sobre un exceso de metanol. El fosfato precipitado se
separa por filtración utilizando un filtro de vidrio sinte-
rizado, se seca en una estufa de aire caliente y finalmente
se esteriliza calentándolo durante 1 hora a 160°C. Todas
las operaciones posteriores se realizan asépticamente, en
20 condiciones de humedad relativa no superior al 40 %. Des-
pués de enfriar, el fosfato se muele en un molino de marti-
llos a gran velocidad, donde los martillos delanteros utili-
zan un tamiz de 0,040 pulgadas (1,01 mm).

25

Independientemente se muelen a martillos a gran velo-
cidad, donde los martillos delanteros utilizan un tamiz de

1 0,125 pulgadas (3,17 mm), 3 kg de amoxicilina sódica esté-
ril. Se introduce en una mezcladora estéril un peso de la
amoxicilina sódica molida equivalente a 1 kg de amoxicili-
na y se añaden 50 g del fosfato trisódico molido estéril.
5 Se combinan los polvos hasta que quedan uniformemente mez-
clados, se pasan a un equipo de llenado en condiciones es-
tériles y se introducen en viales estériles limpios a un
peso de llenado equivalente a 538 mg de amoxicilina por
vial.

10

EJEMPLO 2

Se preparan viales para inyección exactamente como
se ha descrito en el Ejemplo 1, pero utilizando 100 g de
fosfato trisódico.

EJEMPLO 3

15

Se prepara una solución de dodecahidrato de fosfato
trisódico en agua para inyección (Farmacopea Británica),
a una concentración equivalente a 1,08 % en peso/volumen
de sal anhidra. La solución se esteriliza por filtración
y se introduce en ampollas de vidrio resistente a los álca-
20 lis, a razón de 2,8 ml por ampolla. Se introduce amoxici-
lina sódica estéril en viales a un peso equivalente a 538 mg
de amoxicilina por vial. Se prepara una composición inyec-
table agregando 2,5 ml de la solución de fosfato al conte-
nido de un vial de amoxicilina sódica y sacudiendo hasta
25 que se ha disuelto.

1

EJEMPLO 4

Se preparan las composiciones descritas en el Ejemplo 3, utilizando fosfato trisódico a una concentración equivalente a 2,16 % en peso/volumen de sal anhidra.

5

EJEMPLO 5

Se prepara una mezcla de 1 parte en volumen de etanol absoluto y 3 partes de agua para inyección (Farmacopea Británica), se filtra para esterilizarla y se introduce en ampollas a 2,8 ml por ampolla. Se prepara una composición inyectable agregando 2,5 ml de la mezcla a un vial de la composición descrita en el Ejemplo 1.

10

EJEMPLO 6

Se prepara una composición inyectable como se ha descrito en el Ejemplo 5, utilizando un vehículo constituido por 1 parte en volumen de propilenglicol y 3 partes de agua para inyección (Farmacopea Británica).

15

EJEMPLO 7

Se prepara una composición como se ha descrito en el Ejemplo 3, utilizando una solución del fosfato trisódico en la mezcla de etanol y agua para inyección del Ejemplo 5.

20

EJEMPLO 8

Se prepara una composición como se ha descrito en el Ejemplo 3, utilizando una solución de fosfato trisódico en la mezcla de propilenglicol y agua para inyección

25

1 del Ejemplo 6.

EJEMPLO 9

5 Se disuelve 1 kg de dodecahidrato de fosfato trisódico en 3,5 litros de agua destilada exenta de pirógenos y la solución se filtra para esterilizarla a través de un filtro de acetato de celulosa de 0,22 micras. La solución se seca por atomización en condiciones asépticas a un caudal de 2 litros por hora, con una temperatura de entrada de 200-210°C y una temperatura de salida de 100-102°C.

10 El fosfato sódico secado por atomización y esterilizado se mezcla con amoxicilina sódica estéril en las cantidades y en la forma descritas en el Ejemplo 1.

EJEMPLO 10

15 Se preparan viales para inyección exactamente como se ha descrito en el Ejemplo 9, pero utilizando 100 g de fosfato trisódico.

En resumen, la Patente de Invención que se solicita deberá recaer sobre las siguientes:

20

25

1

REIVINDICACIONES

1.- Mejoras introducidas en un procedimiento de
preparación de una composición de amoxicilina sódica,
farmaceuticamente adecuada para su administración al
5 hombre por inyección, que comprende la disolución de la
amoxicilina sódica en agua o un disolvente acuoso en las
condiciones adecuadas, caracterizadas dichas mejoras por
agregar al disolvente fosfato trisódico, en cantidad su-
ficiente para proporcionar una relación ponderal entre la
10 amoxicilina sódica y el fosfato trisódico en cantidad
suficiente para proporcionar una relación ponderal entre
la amoxicilina sódica y el fosfato trisódico comprendida
entre 8:1 y 50:1, que mejora la solubilidad de la amoxi-
cilina en el disolvente para la administración parenteral
15 del producto.

2.- Mejoras según la reivindicación 1, caracteri-
zadas porque la composición se presenta en forma de envase
de dos paquetes o jeringa de dos partes, donde una parte
o paquete contiene una cantidad de amoxicilina sódica en
20 forma de polvo seco y la segunda parte o paquete contiene
una solución acuosa de fosfato trisódico.

3.- Mejoras según la reivindicación 1, caracteri-
zadas porque la composición se presenta en forma de envase
de dos paquetes o jeringa de dos partes, donde un paquete
25 o parte contiene amoxicilina sódica en forma de polvo seco

1 junto con fosfato trisódico en forma de sólido seco, y
el segundo paquete o parte contiene un disolvente acuoso.

5 4.- Mejoras según la reivindicación 2, donde la
solución resultante contiene de 5 a 30% de amoxicilina
sódica (calculado sobre el peso de amoxicilina sódica).

10 5.- Mejoras según las reivindicaciones 3 ó 4,
donde la cantidad de disolvente acuoso presente en la
segunda parte o paquete es suficiente para formar una so-
lución al 5-30% (calculado sobre el peso de amoxicilina
sódica).

15 6.- Mejoras según cualquiera de las reivindica-
ciones 2 a 5, donde el disolvente utilizado es agua mez-
clada con hasta el 30% en volumen de etanol o de propil-
englicol.

20 7.- Mejoras según cualquiera de las reivindica-
ciones 2 a 5, donde el disolvente empleado es agua.

25 8.- Mejoras según cualquiera de las reivindica-
ciones 2 a 7, donde la relación de amoxicilina sódica a
fosfato trisódico es de 10:1 a 30:1.

30 9.- Mejoras según la reivindicación 8, donde
la relación es de 14:1 a 28:1

35 10.- Mejoras según cualquiera de las reivindica-
ciones 2 a 9, donde el fosfato trisódico está o estaba
en forma de su dodecahidrato.

40 11.- Mejoras según cualquiera de las reivindica-

1 ciones 2 a 10, donde el fosfato trisódico ha sido secado por atomización.

5 12.- Mejoras según cualquiera de las reivindicaciones 2 a 11, donde la composición resultante está en forma de dosis unitaria.

10 13.- Mejoras según la reivindicación 1, caracterizadas porque la composición se presenta en forma de envase de dos paquetes, donde un paquete contiene amoxicilina sódica y el otro paquete contiene fosfato trisódico, siendo la relación ponderal de amoxicilina sódica a fosfato trisódico de 8:1 a 50:1.

14.- Mejoras según la reivindicación 13, donde la relación de amoxicilina sódica a fosfato trisódico es de 10:1 a 30:1.

15 15.- Mejoras según la reivindicación 13, donde la relación es de 14:1 a 28:1

16.- Mejoras según las reivindicaciones 13, 14 ó 15, donde el fosfato trisódico está en forma de su dodecahidrato.

20 17.- Mejoras según las reivindicaciones 13, 14, 15 ó 16, donde el fosfato trisódico ha sido secado por atomización.

25 18.- Mejoras según cualquiera de las reivindicaciones 13 a 17, donde la composición resultante está en forma de dosis unitaria.

1

19.- Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita: MEJORAS INTRODUCIDAS EN UN PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE UNA COMPOSICION DE AMOXICILINA SODICA.

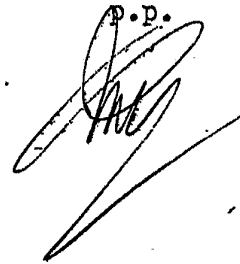
5

Todo conforme queda descrito y reivindicado en la presente memoria descriptiva que consta de dieciséis páginas mecanografiadas.

10

Madrid, 3 mayo 1.977

BERNARDO UNGRIA

P.P.


15

20

25