



ESPAÑA

Concedido el Registro de acuerdo
con los datos que figuran en la pre-
sente descripción y según el con-
tenido de la Memoria adjunta.

(10) ES	(11) NUMERO	(10) AI
(21)	106232	
(22)	FECHA DE PRESENTACION	
	20-ENERO-1978	

PATENTE DE INVENCION

(20) PRIORIDADES: (31) NUMERO	(32) FECHA	(33) PAIS
4854/1977	21-1-1977	JAPON

(47) FECHA DE PUBLICIDAD	(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL	(62) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	A61K	

(74) TITULO DE LA INVENCION

" UN METODO DE PRODUCCION DE SUPOSITORIOS DE ANTIBIOTICOS
AMINOGLICOSIDOS "

(71) SOLICITANTE (ES)

MEIJI SEIKA KAISHA LTD.

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

No. 8, Kyobashi 2-chome, Chuo-ku, Tokyo - Japon

(72) INVENTOR (ES)

Kaoru Hosoi; Tadamasa Ikeda; Takemi Nakayoshi y Akira Okada.

(73) TITULAR (ES)

(74) REPRESENTANTE

DON BERNARDO UNGRIA GOIBURU

CM.-

1 inyección, en especial por inyección intramuscular por las
razones antes mencionadas. Por lo tanto, se ha considerado
hasta ahora totalmente imposible conseguir la absorción efi-
caz de los antibióticos aminoglicósidos por cualquiera de
5 los métodos de administración excepto la inyección. Asimismo
todavía no tenemos ninguna noticia de un ejemplo en el que
los antibióticos aminoglicósidos hayan sido absorbidos efi-
cazmente por el organismo mediante cualquiera de los méto-
dos conocidos excepto la inyección.

10 Sin embargo, recientemente se ha demostrado que la
inyección intramuscular, especialmente en el caso de los ni-
ños, puede producir atrofia muscular. Desde entonces, se ha
tratado de establecer un sistema seguro de administración
sistémica, especialmente para los niños, en lugar de la
15 inyección.

COMPENDIO DE LA INVENCION

Por lo tanto, un objeto de esta invención es propor-
cionar un método de producción de supositorios de antibió-
ticos aminoglicósidos que permiten conseguir una absorción
20 eficaz de dichos antibióticos sin tener que utilizar el pe-
ligroso método de administración antes mencionado.

Los supositorios para la administración sistémica pre-
sentan las siguientes ventajas como es sabido y, por lo tan-
to, son muy útiles: no requieren asistencia médica cuando
25 se administran a diferencia de lo que ocurre en el caso de
las inyecciones; pueden ser administrados fácilmente incluso
en un caso de emergencia por la noche; no producen ningún
dolor ni molestia local cuando se administran; pueden ser
administrados con seguridad y facilidad incluso a los niños;
30 no experimentan ninguna acción de inactivación de la droga

1 causada por los jugos gástricos a diferencia de las drogas
orales y no ejercen ninguna acción irritante sobre el tracto
gastrointestinal; pueden ser administrados a pacientes a los
cuales es imposible la administración oral y además presen-
5 tan algunas otras características. Los inventores de esta
invención han trabajado durante muchos años para conseguir
la absorción rectal eficaz de los antibióticos aminoglicósí-
dos preparados en forma de supositorios. Más especialmente,
los inventores de esta invención han dispersado una sustancia
10 antibiótica aminoglicósida o una de sus sales en una base
oleosa o acuosa mezclada por lo menos con un agente tensoacti-
vo no iónico y/o un agente tensoactivo aniónico para conse-
guir la absorción rectal del antibiótico y han conseguido
alcanzar una concentración eficaz en sangre del mismo. En
15 este caso, la administración puede realizarse en forma de
supositorios como los especificados en la Farmacopea Japonesa
o en forma de pasta, En este último caso, la medicina pastosa
se inyecta en el recto.

DESCRIPCION DE LAS REALIZACIONES ESPECIFICAS DE LA INVENCION

20 De acuerdo con esta invención, se proporciona un méto-
do de producción de supositorios de antibióticos aminoglicó-
sidos que consiste en dispersar una sustancia antibiótica
aminoglicósida o una sal de la misma en una base oleosa o
acuosa a la que se agrega por lo menos un agente tensoactivo
25 no iónico y/o un agente tensoactivo aniónico.

Los antibióticos aminoglicósidos que pueden utilizarse
en esta invención son la estreptomycin, kanamicina, bekana-
micina, ribostamicina, gentamicina, amikacina, tobramicina,
dibekacina, etc y sus sulfatos, hidroclouros y otras sales
30 que puedan mantener propiedades "básicas" inherentes cuando

1 se disuelven en disolventes.

5 Las bases oleosas u oleaginosas utilizadas en esta invención pueden ser las habitualmente empleadas para la producción de supositorios; por ejemplo, aceites y grasas como aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de soja, man-
10 teca de cacao, aceite de coco, sebo de buey y manteca; los obtenidos por modificación de los aceites y grasas antes mencionados mediante hidrogenación, intercambio de ácidos grasos o por otros procedimientos; aceites minerales como vaselina y parafina y ácidos grasos superiores como ácido esteárico y ácido oleico. Estos aceites, grasas, aceites mi-
nerales y ácidos grasos pueden utilizarse solos o en combi-
nación.

15 Las bases acuosas que pueden utilizarse en esta inven- ción son el polioxietilenglicol, propilenglicol, glicerogela- tina, etc, que pueden emplearse solas o en combinación.

20 Como agente tensoactivo no iónico de esta invención podemos citar, por ejemplo, el éter polioxietilennonilfenó- lico (v.g. "Emulgen-903" y "Emulgen-920", producido por Kao Atras Co., Ltd. y "Nikkol NP-10" producido por Nikko Chemicals Co., Ltd), éteres polioxietilenalquílicos (por ejem-
25 plo, "Lauromacrogol" citado en la Farmacopea Japonesa y "Nikkol BC-20" producido por Nikko Chemicals Co., Ltd.), éste- res de ácidos grasos de polioxietilensorbitano (por ejemplo, "Polysorbate 80" citado en la Farmacopea Japonesa y Nikkol TO-10" producido por Nikko Chemicals Co.,Ltd.) y estearato de polioxietileno (por ejemplo, "Polyoxyl 40 stearate" cita-
do en la Farmacopea Japonea y "Nikkol Mys-40" producido por Nikko Chemicals Co., Ltd.).

30 Como agentes tensoactivos aniónicos de esta invención

1 podemos citar, por ejemplo, el laurilsulfato sódico (v.g.
"Nikkol SLS" producido por Nikko Chemicals Co., Ltd.), lauri-
fosfato sódico (por ejemplo, "Nikkol SLP-N" producido por
5 Nikko Chemicals Co., Ltd.) y sulfosuccinatos de alquilo
(por ejemplo, "Aerosol OT" producido por ACC Co., Ltd. y
"Nikkol OTP-100" producido por Nikko Chemicals Co., Ltd.).

La cantidad de agente tensoactivo adicionada es pre-
feriblemente del orden del 2 al 10 % del peso del suposito-
rio.

10 Aunque la cantidad de la sustancia antibiótica antes
mencionada es variable de acuerdo con las dosis terapéuticas
deseadas, generalmente es del 5 al 80 % en peso. La base
oleaginoso o acuosa antes mencionada puede utilizarse en la
proporción deseada para formar los supositorios.

15 A continuación describiremos con detalle esta inven-
ción mediante varios ejemplos:

EJEMPLO 1

20 Se agregan 10 g (en potencia) de bekanamicina a una
mezcla que contiene 10 g de estearato de polioxietileno
("Nikkol Mys-25" producido por Nikko Chemicals Co., Ltd.) y
80 g de una base oleaginoso denominada "Witepsol H-15" (és-
ter de triácido graso de glicerina, producido por Dynamite
Nobel Co., Ltd.) y se dispersan totalmente mientras se ca-
lienta a 60°C. El producto así obtenido se vierte en moldes
25 para supositorios individuales de 1,5 g cada uno y después
se enfría al aire para obtener los supositorios deseados.
Uno de estos supositorios se administra por vía rectal a un
conejo (de unos 3 kg de peso). Transcurridos determinados
periodos de tiempo después de la administración, se recogen
30 muestras de sangre y se determina en la forma habitual la

1 concentración de bekanamicina en la sangre. Como control se
fabrican de forma similar unos supositorios de bekanamicina
que no contienen estearato de polioxietileno; en este caso,
5 los supositorios de bekanamicina apenas son absorbidos y
como resultado de ello, la concentración de bekanamicina en
la sangre es solamente de 1 a 5 µg (en potencia)/ml. Por
otra parte, los supositorios de bekanamicina producidos en
la forma antes descrita de acuerdo con esta invención se
absorben muy bien como demuestra la siguiente tabla.

10

<u>Tiempo de toma de la muestra de sangre (horas después de la administración)</u>	<u>1 hora</u>	<u>2 horas</u>	<u>4 horas</u>	<u>8 horas</u>
Nivel en sangre de bekanamicina (µg (en potencia)/ml)	48,0	32,8	20,1	3,5

15 EJEMPLO 2.

Se preparan supositorios de sulfato de bekanamicina de la misma forma que en el Ejemplo 1. Los ensayos de absorción dan casi los mismos resultados que en el caso anterior.

20

<u>Tiempo de toma de la muestra de sangre (horas después de la administración)</u>	<u>1 hora</u>	<u>2 horas</u>	<u>4 horas</u>	<u>8 horas</u>
Nivel en sangre de la bekanamicina (µg(en potencia)/ml)	45,0	35,5	21,8	5,4

EJEMPLO 3

25 Se agregan 10 g (en potencia) de sulfato de bekanamicina a una mezcla que contiene 10 g de estearato de polioxietileno ("Nikkol Mys-45" producido por Nikko Chemicals Co., Ltd.) y 80 g de una base acuosa denominada "Macrogol 6000" (polietilenglicol, citado en la Farmacopea Japonesa) y se dispersan totalmente mientras se calienta y se mezcla a 60°C. El producto así obtenido se vierte en moldes para supositorios indi-

30

1 viduales de 1,5 g cada uno y después se enfría al aire para obtener los supositorios deseados. Uno de estos supositorios se administró por vía rectal a un conejo (de unos 3 kg de peso); después se tomaron muestras de sangre después de
5 transcurridos diferentes periodos de tiempo desde la administración y se midió en la forma habitual la concentración de bekanamicina en la sangre o, en otras palabras, el nivel en sangre de la bekanamicina. La absorción resultó muy buena como ocurrió en el Ejemplo 1.

10

<u>Tiempo de toma de la muestra de sangre (horas después de la administración)</u>	<u>1 hora</u>	<u>2 horas</u>	<u>4 horas</u>	<u>8 horas</u>
Nivel en sangre de bekanamicina (μ g(en potencia)/ml)	59,0	29,0	10,8	0,9

15 EJEMPLO 4
Se agregan 10 g (en potencia) de sulfato de ribostamicina o 10 g de sulfato de estreptomicina a una mezcla que contiene 5 g de estearato de polioxietileno ("Nikkol Mys-45") y 85 g de manteca de cacao y se dispersan totalmente mientras se calienta y se mezcla; después el producto obtenido
20 se convierte en los supositorios deseados de la misma forma que en el Ejemplo 1. También se miden respectivamente el nivel en sangre de la ribostamicina y el de la estreptomicina. Los resultados demuestran que la absorción fué muy buena como
25 indica la siguiente tabla.

30

<u>Tiempo de toma de la muestra de sangre (horas después de la administración)</u>	<u>1 hora</u>	<u>2 horas</u>	<u>4 horas</u>	<u>8 horas</u>
Nivel en sangre de ribostamicina (μ g(en potencia)/ml)	40,0	41,2	20,9	3,0

1	Tiempo de toma de la muestra de sangre (horas después de la administración)	<u>1 hora</u>	<u>2 horas</u>	<u>4 horas</u>	<u>8 horas</u>
5	Nivel en sangre de estreptomocina (µg (en potencia)/ml)	32,8	29,5	19,8	5,0

EJEMPLO 5

Se añaden 5 g (en potencia) de sulfato de bekanamicina a 2,3 g de "Witepsol W-35" (triéster de ácido graso de glicerina, producido por Dynamite Nobel Co., Ltd.). A la mezcla así obtenida se agregan independientemente 2 g de cada uno de los siguientes agentes tensoactivos para obtener diferentes muestras. Cada muestra se calienta a 60°C y se mezcla para dispersar el sulfato de bekanamicina y después se vierte en moldes para supositorios individuales de 0,9 g cada uno y a continuación se enfría al aire para obtener los supositorios deseados. Uno de estos supositorios se administra por vía rectal a un conejo (de unos 3 kg de peso). Después se recogen muestras de sangre para cada tiempo de medida dado a continuación y se mide el nivel en sangre en ese momento. Como muestra la siguiente tabla, la absorción de los supositorios así producidos es mucho mayor que la de los supositorios de referencia que no contienen ningún agente tensoactivo.

25	Tiempo de toma de la muestra de sangre	(Unidad: µg(en potencia)/ml)			
	Tipos de agente tensoactivo	<u>1 hora</u>	<u>2 horas</u>	<u>4 horas</u>	<u>8 horas</u>
	Control	2,5	1,5	trazas	0
	Nikkol Mys-45 (esterarato de polioxietileno)	28,9	20,8	7,0	trazas
30	Nikkol TO-10 (éster de ácido graso de polioxietilensorbitano)	18,0	11,4	6,6	1,7

1

Tipos de agente tensoactivo	Tiempo de toma de la muestra de sangre (Unidad: μg (en potencia)/ml)			
	1 hora	2 horas	4 horas	8 horas
Nikkol SLS (laurilsulfato sódico)	21,2	13,3	5,8	trazas
Nikkol OTP-100 (sulfosuccinato de alquilo)	18,9	12,2	4,9	0,8

5

EJEMPLO 6

10

Se añade 1 g (en potencia) de sulfato de dibekacina a 50 g de "Witepsol W-35" (producido por Dynamite Nobel Co. Ltd.). A la mezcla así obtenida se añaden independientemente 2,5 g de cada uno de los siguientes agentes tensoactivos para obtener diferentes muestras. Cada muestra se calienta a 60°C y se mezcla para dispersar el sulfato de dibekacina y después se vierte en moldes para supositorios individuales de 0,8 g cada uno y a continuación se enfría al aire para obtener los supositorios deseados. Uno de estos supositorios se aplica por vía rectal a un conejo (de unos 3 kg de peso). Después se recogen muestras de sangre a cada tiempo de medida dado a continuación y se mide el nivel en sangre en ese momento. Como muestra la siguiente tabla, el nivel en sangre es muy bueno.

15

20

Tipos de agentes tensoactivos	Tiempo de toma de la muestra de sangre (Unidad: μg (en potencia)/ml)			
	1 hora	2 horas	4 horas	8 horas
Nikkol BC-20TX (éter polioxi-etilencetílico)	24,5	22,9	8,8	1,8
Nikkol BL-9 (éter polioxi-etilenlaurílico)	20,0	17,2	8,5	2,3

25

30

EJEMPLO 7

Se prepara una mezcla de 1,5 g (en potencia) de sulfato de dibekacina, 94 g de "Witepsol W-35" (Dynamite Nobel

1

Co., Ltd.) y 4,2 g de éter polioxietilencetílico y se funde.

La mezcla así obtenida se vierte en moldes para supositorios individuales de 3 g cada uno y después se enfría al aire para obtener los supositorios deseados. Uno de estos supositorios

5

se administra por vía rectal a un perro (de unos 10 kg de peso). Se recogen muestras de sangre en cada tiempo de medida dado a continuación y se mide el nivel en sangre en ese momento. Así se halla que el nivel en sangre efectivo

en el caso de esta muestra es mucho mayor que en el caso de la muestra de referencia producida de forma similar pero que

10

no contiene éter polioxietilencetílico.

(Unidad: µg(en potencia)/ml)

Clases de muestras	Tiempo de toma de la muestra de sangre						
	0,25 horas	0,5 horas	1 hora	2 ho ras	4 ho ras	6 ho ras	8 ho ras
Control	0	trazas	trazas	0	0	0	0
Muestra con agente tensoactivo de acuerdo con esta invención	1,8	5,7	4,5	2,4	1,2	0,3	0

15

EJEMPLO 8

20

Se prepara una mezcla de 5 g (en potencia) de sulfato de bekanamicina, 3,6 g de una base acuosa denominada "Macrogol 1500" (polietilenglicol, citado en la Farmacopea Japonesa), 10,9 g de estearato de polioxietileno ("Nikkol Mys-45" producido por Nikko Chemicals Co., Ltd.) y laurilfosfato sódico ("Nikkol SLP-N" producido por Nikko Chemicals Co., Ltd.) y se funde a unos 60°C. La mezcla así obtenida se vierte en moldes para supositorios individuales de 1 g cada uno y después se enfría al aire para obtener los supositorios deseados. Uno de estos supositorios se administra por vía rectal a un conejo (de unos 3 kg de peso). Una vez transcurridos los periodos de tiempo indicados a continuación después de la ad-

25

30

1 ministración, se recogen muestras de sangre y se mide en la forma habitual el nivel en sangre de bekanamicina. Se hallaron los siguientes niveles en sangre.

5

Tiempo de toma de la muestra de sangre	0,5 horas	1 hora	2horas	4 horas
Nivel en sangre µg(en potencial)/ml)	50,9	53,2	54,3	20,1

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

REIVINDICACIONES

10 1.- Un método de producción de supositorios de antibióticos aminoglicósidos, cuyo método comprende:

15 a) dispersar a 60°C una sustancia antibiótica aminoglicósida o una de sus sales en una base oleagínosa o acuosa, a la que se agrega por lo menos un agente tensoactivo no iónico y/o un agente tensoactivo aniónico.

b) moldear la dispersión procedente de la etapa anterior;

c) enfriar la dispersión procedente de la etapa anterior a temperatura ambiente.

20 2. Un método según la Reivindicación 1, donde la sustancia antibiótica aminoglicósida o una de sus sales está seleccionada entre el grupo formado sustancialmente por estreptomycin, kanamicina, bekanamicina, ribostamicina, gentamicina, amikacina, tobramicina, dibekacina y sus sulfatos, hidroclo-
25 ruros y otras sales.

30 3. Un método según la Reivindicación 1, donde el agente tensoactivo no iónico está seleccionado entre el grupo formado sustancialmente por éter polioxietilennonilfenílico, éteres polioxietilenalquílicos, ésteres de ácidos grasos de polioxietilensorbitano y estearato de polioxietileno.


1 4. Un método según la Reivindicación 1, donde el agente tensoactivo aniónico está seleccionado entre el grupo formado sustancialmente por laurilsulfato sódico, laurilfosfato sódico y sulfosuccinatos de alquilo.

5 5. Un método según la reivindicación 1, donde la proporción de agente tensoactivo no iónico y/o agente tensoactivo aniónico es alrededor de 2 a 10 % en peso de cada uno de dichos supositorios.

10 6. Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la patente de invención que se solicita: UN METODO DE PRODUCCION DE SUPOSITORIOS DE ANTIBIOTICOS AMINOGLUCOSIDOS.

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

Madrid, 20 de Enero de 1.978
BERNARDO UNGRIA
p.p.



20

25

30

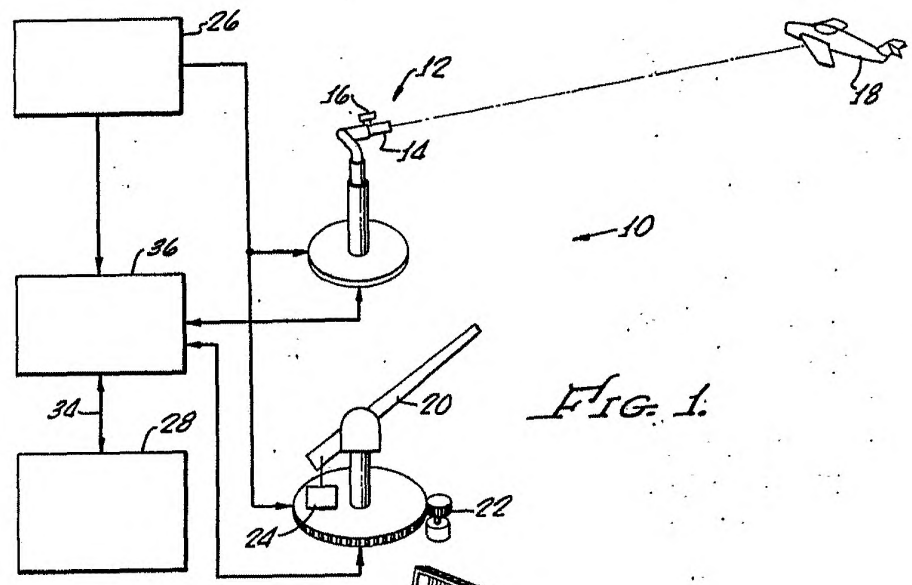
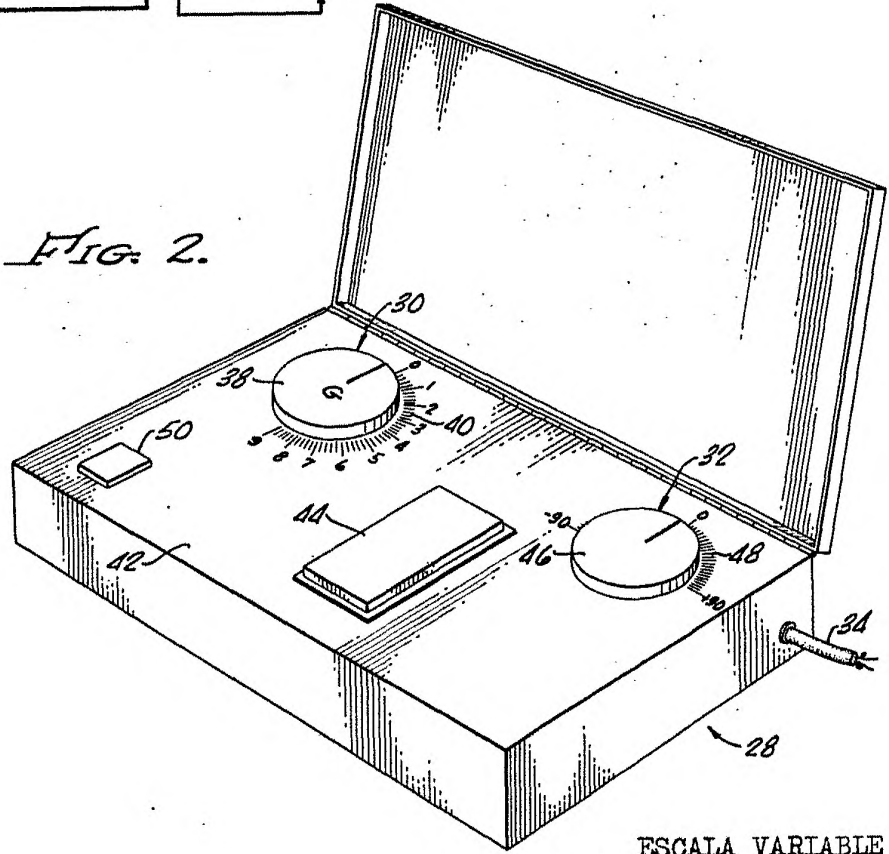
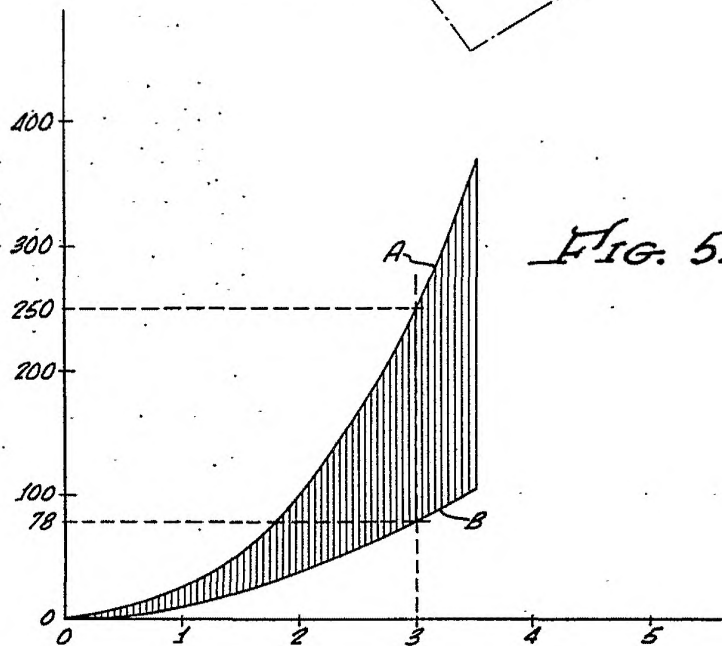
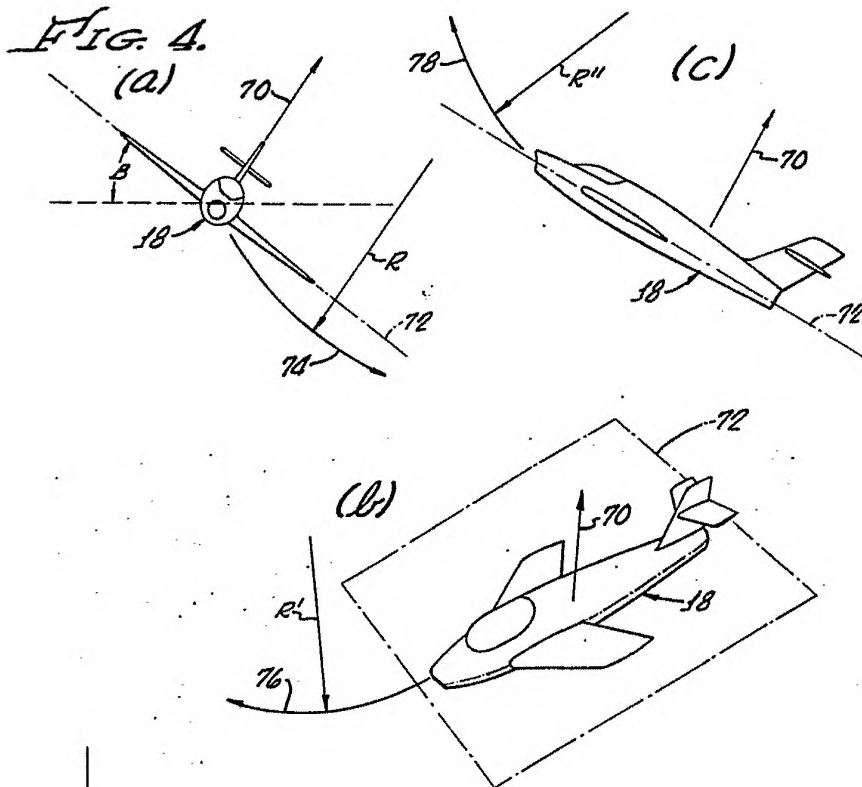


FIG. 1.

FIG. 2.



ESCALA VARIABLE
Madrid, 20 de enero de 1978
BERNARDO UNGERDA
D.P.



ESCALA VARIABLE
 Madrid, 20 de enero de 1978
 BERNARDO UNGRIA

[Handwritten signature]

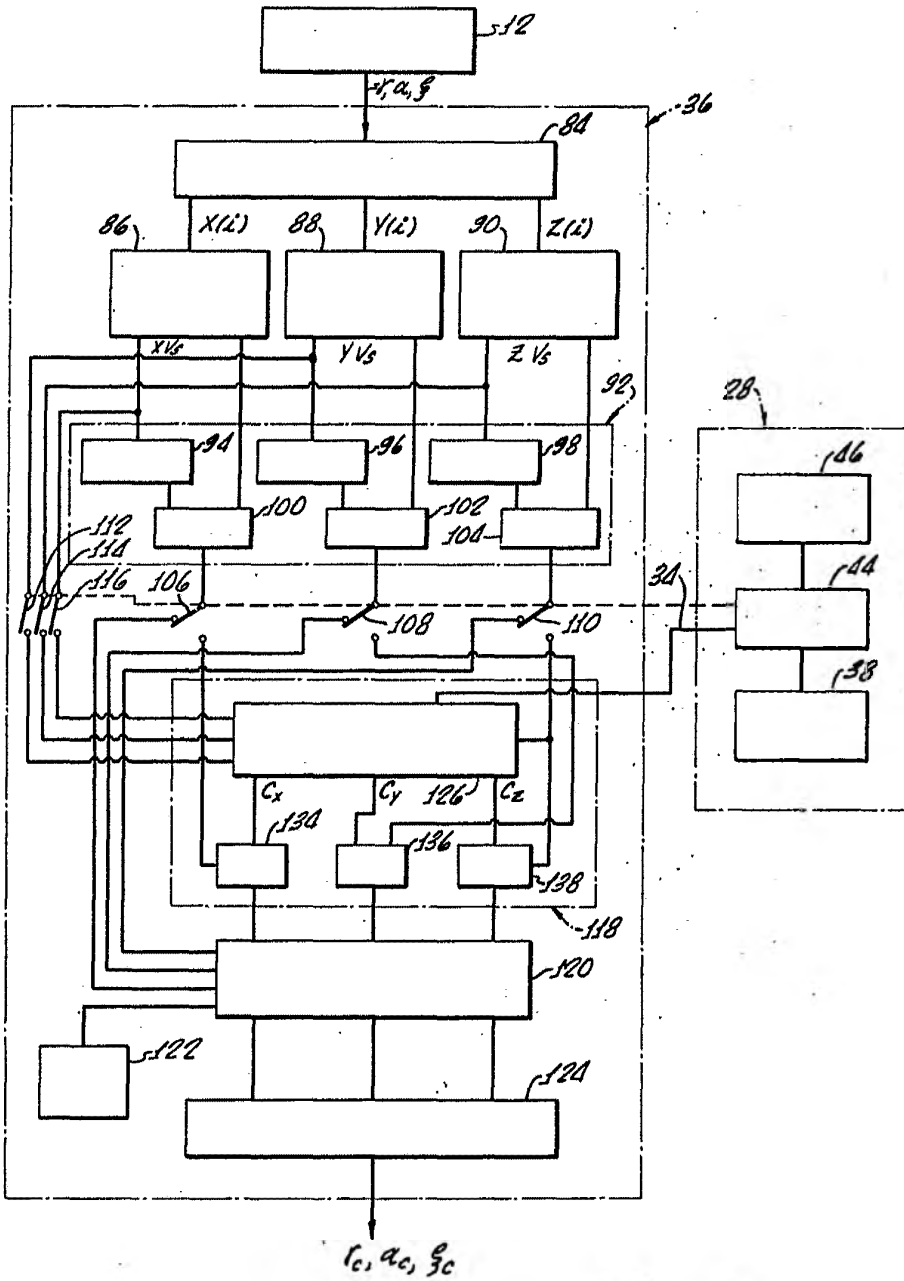
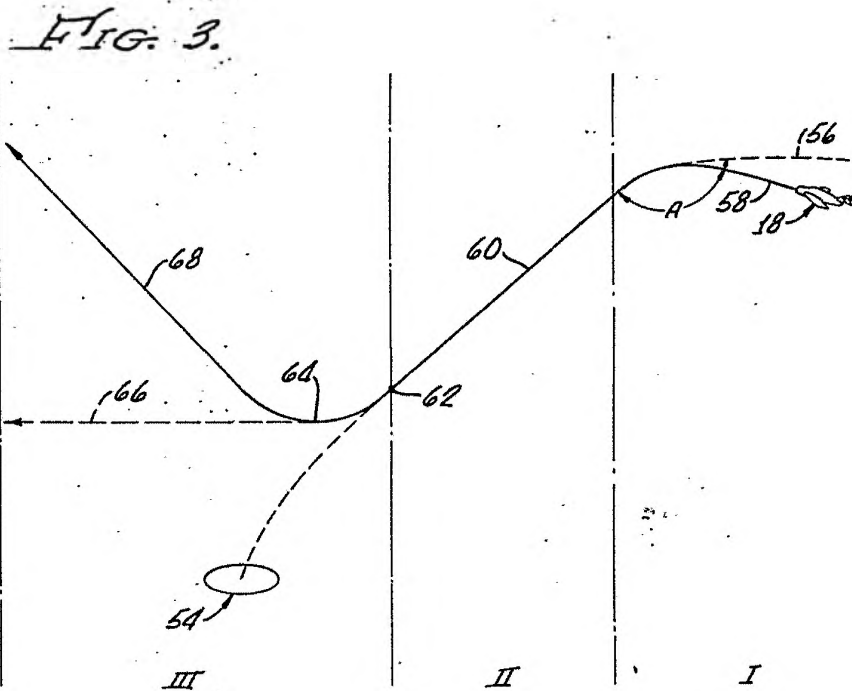
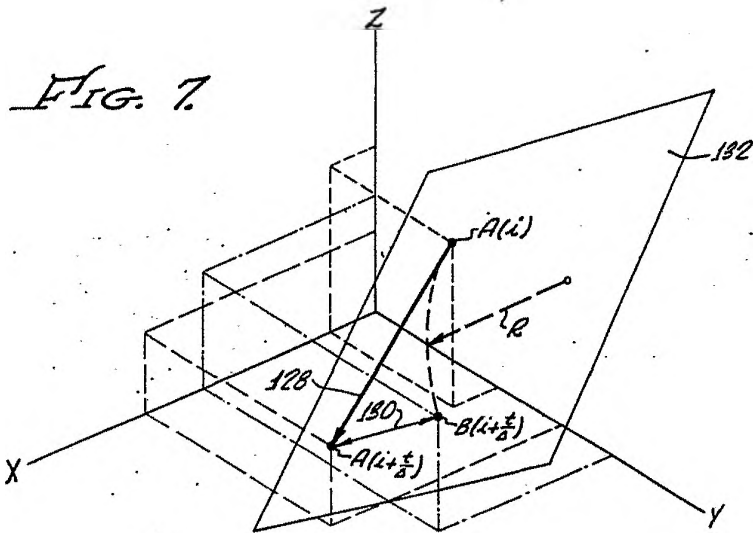


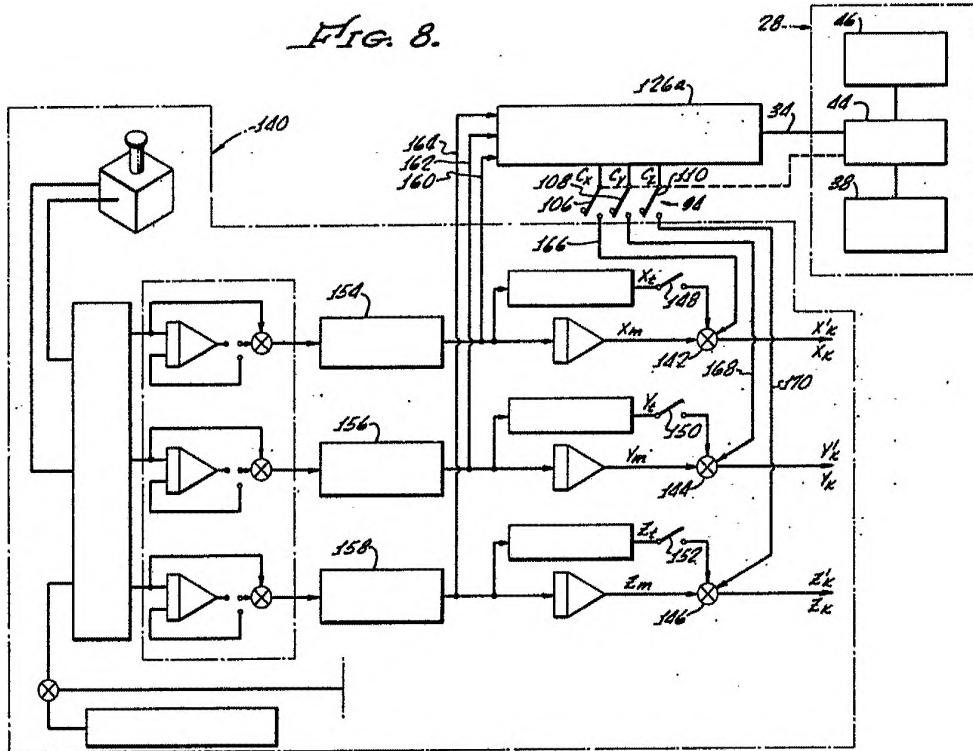
FIG. 6.

ESCALA VARIABLE
Madrid, 20 de enero de 1978
BERNARDO UNGRIA
P. P.



ESCALA VARIABLE
Madrid, 20 de enero de 1978
BERNARDO UNGREA
P.P.P.

FIG. 8.



ESCALA VARIABLE
 Madrid, 20 de enero de 1.978
 BERNARDO UNGRIA
 P. P.