

20 NOV. 1978

ES

11

21

NUMERO

469749

10

A1

22

FECHA DE PRESENTACION

11.5.78

469749



ESPAÑA

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

PATENTE DE INVENCION

<p>30 PRIORIDADES:</p>	<p>32 FECHA</p>	<p>33 PAIS</p>
<p>31 NUMERO</p>		
<p>20379/77</p>	<p>14.5.77</p>	<p>GRAN BRETAÑA</p>

<p>47 FECHA DE PUBLICIDAD</p>	<p>61 CLASIFICACION INTERNACIONAL</p> <p>A61K 31/415</p>	<p>62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA</p>
-------------------------------	--	---

54 TITULO DE LA INVENCION

UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE UNA FORMULACION FARMACEUTICA DE UNA DROGA DE NITROIMIDAZOL.

71 SOLICITANTE (ES)

PFIZER CORPORATION.

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

Calle 15 $\frac{1}{2}$, Avenida Santa Isabel - Colón - República del Panamá.

72 INVENTOR (ES)

Dr. Mahdi Bakir Fawzi, de nacionalidad iraní.

73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE

DON BERNARDO UNGRIA GOIBURU

1 Esta invención se refiere a formulaciones farmacéuticas
y especialmente a formulaciones de nitroimidazoles antimicrobianos con mejores características de solubilidad.

5 Las drogas antimicrobianas del tipo de nitroimidazoles
constituyen una valiosa clase de agentes caracterizados por
poseer un núcleo de 5-nitro-imidazol y son especialmente
útiles en el tratamiento de las infecciones protozoarias,
como la tricomoniasis y la amebiasis y también en el tra-
tamiento de las infecciones bacterianas anaerobias. La cla-
10 se incluye compuestos como tinidazol, metronidazol y nimora-
zol. Un problema con esta clase de compuestos es su escasa
solubilidad en los medios acuosos que hacen difícil la for-
mulación de composiciones acuosas inyectables. Ahora hemos
descubierto un método conveniente de solubilizar las dro-
15 gas antimicrobianas del tipo de nitroimidazol que permite
preparar fácilmente soluciones acuosas adecuadas para inyec-
ción parenteral. Estas formulaciones son de gran valor en
el tratamiento sistémico de las infecciones bacterianas
anaerobias.

20 Así, de acuerdo con esta invención, se proporciona una
composición farmacéutica que contiene una droga antimicro-
biana de tipo de nitroimidazol en mezcla con una sal farma-
céuticamente aceptable de un ácido monohidroxibenzoico o
dihidroxibenzoico o con un alcohol monohidroxibencílico o
25 dihidroxibencílico.

30 La composición farmacéutica de esta invención puede en-
contrarse en forma de solución acuosa estéril o en forma de
mezcla sólida preparada mezclando los componentes o por
liofilización de una solución acuosa estéril de los compo-
nentes. Puede haber otros constituyentes, por ejemplo puede

1 agregarse un ácido o una base para neutralizar la solución
 (si es necesario) y dar un pH dentro de la región fisiológicamente
 aceptable, adecuado para una formulación inyectable.
5 También pueden agregarse sales (v.g. acetato sódico, lactato
 sódico, succinato sódico o cloruro sódico) y otros solutos
 (v.g. dextrosa o manitol) para hacer la solución isotónica.

10 Cuando se emplea una sal de un ácido hidroxibenzoico, se prefiere un ácido
 dihidroxibenzoico, especialmente el ácido gentísico (ácido 2,5-hidroxibenzoico).
 También son adecuados los ácidos 2,3-, 3,4- y 3,5-dihidroxibenzoicos y
 el ácido salicílico. La sal preferida es la sal amónica pero también es
 adecuada la sal sódica, así como las sales con bases orgánicas como L-
15 arginina, meglumina (N-metilglucamina), etanolamina y colina. Alternativamente,
 el ácido hidroxibenzoico puede utilizarse como ácido libre y puede
 neutralizarse por adición de una cantidad equivalente de la base deseada
 para formar una solución acuosa de la sal antes de la adición a la droga
 de nitroimidazol.

20 Un alcohol hidroxibencílico preferido es el alcohol gentisílico y también
 pueden emplearse otros alcoholes monohidroxibencílicos o dihidroxibencílicos
 como el alcohol salicílico. El uso de un alcohol hidroxibencílico tiene la
 ventaja de que no es necesaria una base para neutralizar la
25 formulación.

30 La cantidad de ácido hidroxibenzoico o de alcohol hidroxibencílico
 requerida depende de la identidad y concentración final deseadas para el
 nitroimidazol utilizado, así como de la naturaleza del ácido hidroxibenzoico
 o del alcohol hidroxibencílico particular empleado.

1 Hemos hallado que para obtener una solución acuosa de
tinidazol a una concentración útil para la administración
intravenosa, es decir, a una concentración de hasta 50 mg/ml,
se requiere una cantidad de ácido gentísico de 2 a 4 partes
5 en peso, calculado sobre el tinidazol, preferiblemente alre-
dedor de 2,8 partes en peso. Para producir una concentración
mayor del tinidazol, más adecuada para inyección intramuscu-
lar, es decir, una concentración de hasta 200 mg/ml, se ne-
cesita una relación menor de ácido gentísico a tinidazol, es
10 decir, una cantidad de ácido gentísico de 1 a 2 partes en
peso calculada sobre el tinidazol, preferiblemente alrededor
de 1,4 partes en peso. En ausencia de un agente solubilizan-
te, el tinidazol solamente presenta una solubilidad en agua
de 5 mg/ml.

15 En la práctica puede prepararse una solución de la dro-
ga nitroimidazólica por adición de la misma a una solución
acuosa de la sal del ácido hidroxibenzoico o a una solución
del alcohol hidroxibencílico. La mezcla se agita hasta que
el nitroimidazol se ha disuelto, si es necesario se ajusta
20 el pH y después la solución se esteriliza por filtración
empleando una membrana a prueba de bacterias y se introduce
en viales estériles de un volumen apropiado para el uso pre-
tendido de la droga. Así, para uso humano, son adecuados
unos viales para formulaciones inyectables intravenosas que
25 contienen 10 ml de una solución de tinidazol a una concentra-
ción de 50 mg/ml, mientras que para uso intramuscular pue-
den emplearse viales que contienen 4 ml de una solución de
tinidazol a 200 mg/ml.

30 Alternativamente, después de esterilizada, la solución
puede ser liofilizada mediante un método convencional, v.g.

1 enfriando a -40°C y sometiendo la solución congelada a alto
vacío durante 24 horas para obtener un producto sólido. Pue-
de ser preferible almacenar el producto en esta forma, sien-
do fácilmente reconstituida la solución inmediatamente antes
5 de su uso agregando simplemente el volumen requerido de agua.

Pueden prepararse formulaciones similares empleando
otras drogas del tipo de nitroimidazol, por ejemplo pueden
prepararse formulaciones inyectables acuosas empleando me-
tronidazol, nimorazol, ornidazol y bamnizadol con ácido
10 gentísico.

Los siguientes son ejemplos de composiciones farmacéu-
ticas de acuerdo con la invención.

EJEMPLO 1

15 Se prepara una formulación inyectable intravenosa de
tinidazol de la siguiente composición:

tinidazol	50,0 g
ácido gentísico	140,0 g
solución de amoniaco (0,880N) diluída con 4 partes de agua para inyección F.E.	hasta pH $5,25 \pm 0,2$
20 agua para inyección F.E.	hasta 1 litro.

El ácido gentísico se agita con la mitad del agua y
la solución diluída de amoniaco se agrega lentamente hasta
que se ha disuelto todo el sólido y el pH final de la solu-
ción es $5,25 \pm 0,2$. Es necesario realizar lentamente la adi-
25 ción para evitar la decoloración del ácido gentísico. Des-
pués se agrega el tinidazol y se agita para formar una solu-
ción transparente que se diluye con agua hasta llegar a un
volumen final de 1 litro. La solución se esteriliza por el
30 método de la Farmacopea Británica (1973) por filtración a
través de un filtro a prueba de bacterias en condiciones

1 asépticas y se introduce en viales de vidrio estériles.

EJEMPLO 2

5 Se prepara una formulación inyectable intravenosa de tinidazol como se ha descrito en el Ejemplo 1, pero con la siguiente composición:

- tinidazol 5,0 g
- ácido para-hidroxibenzoico 14,0 g
- solución diluída de amoniaco hasta pH 5-7
- agua para inyección F.E. hasta 100 ml.

10

EJEMPLOS 3-5

Se preparan formulaciones inyectables intravenosas de tinidazol como se ha descrito en el Ejemplo 2, pero utilizando los siguientes ácidos en lugar del ácido para-hidroxibenzoico:

15

<u>Ejemplo</u>	<u>Acido</u>
3	ácido 3,5-dihidroxibenzoico
4	ácido 2,4-dihidroxibenzoico
5	ácido 3,4-dihidroxibenzoico.

20

EJEMPLO 6

Se prepara una formulación inyectable intravenosa de tinidazol de la siguiente composición:

- tinidazol 5,0 g
- salicilato sódico 18,0 g
- agua para inyección F.E. hasta 100 ml.

25

El salicilato sódico se disuelve en la mitad del agua y se agrega el tinidazol y se agita para obtener una solución transparente. Se agrega agua hasta un volumen final de 100 ml y la solución se esteriliza por filtración en viales como se ha descrito en el Ejemplo 1.

30

1

EJEMPLOS 7-11

Se preparan formulaciones inyectables intravenosas de tinidazol como se ha descrito en el Ejemplo 1, a excepción de que en lugar de la solución de amoniaco se agrega un equivalente de las siguientes bases en cada caso para neutralizar al ácido gentísico:

5

10

<u>Ejemplo</u>	<u>Base</u>
7	hidróxido sódico 1N
8	L-arginina
9	meglumina
10	etanolamina
11	colina

15

EJEMPLO 12

Se prepara una formulación inyectable intravenosa de tinidazol de la siguiente composición:

tinidazol	5,0 g
alcohol gentisílico	14,0 g
agua para inyección F.E.	hasta 100 ml

20

El alcohol gentisílico se disuelve en la mitad del agua, se agrega el tinidazol y se agita para obtener una solución transparente. El volumen de la solución se lleva a 100 ml y la solución se esteriliza por filtración en viales de vidrio como se ha descrito en el Ejemplo 1.

25

EJEMPLO 13

Se prepara una formulación inyectable intravenosa de tinidazol como se ha descrito en el Ejemplo 12, excepto que se utiliza alcohol meta-hidroxibencílico en lugar de alcohol gentisílico.

30

EJEMPLO 14

Una solución acuosa estéril de tinidazol y ácido gentí-

1 sico (4 ml), preparada como se ha descrito en el Ejemplo 1,
se liofiliza a vacío a -40°C durante 24 horas para dar un
sólido amarillento.

EJEMPLO 15

5 El producto del Ejemplo 14 se reconstituye por adición
de agua para inyección F.E. al vial. El sólido se disuelve
inmediatamente para producir una solución transparente. Se
varía el volumen de agua agregada para producir soluciones
de tinidazol de las siguientes concentraciones:

10

<u>Volumen de agua agregada</u>	<u>Concentración de tinidazol</u>
1,5 ml	133,3 mg/ml
2,0 ml	100 mg/ml
3,0 ml	66,7 mg/ml
4,0 ml	50 mg/ml

15

EJEMPLO 16

Se prepara una formulación inyectable intramuscular de
tinidazol como se ha descrito en el Ejemplo 1, pero con la
siguiente composición:

20

tinidazol	20,0 g
ácido gentísico	28,0 g
solución diluída de amoniaco	hasta pH 5-7
agua para inyección F.Europea	hasta 100 ml.

EJEMPLO 17

25 Se prepara una formulación inyectable intravenosa de
metronidazol de la siguiente composición, siguiendo el pro-
cedimiento del Ejemplo 1:

30

metronidazol	5,0 g
ácido gentísico	20,0 g
solución diluída de amoniaco	hasta pH 5-6
agua para inyección F.Europea	hasta 100 ml.

1

EJEMPLO 18

Se prepara una formulación inyectable intravenosa de nimorazol de la siguiente composición, por el procedimiento del Ejemplo 1:

5

nimorazol	5,0 g
ácido gentísico	5,0 g
solución diluída de amoniaco	hasta pH 5-6
agua para inyección F.Europea	hasta 100 ml.

EJEMPLO 19

10

Se prepara una formulación inyectable intravenosa de bamnizadol de la siguiente composición, por el procedimiento del Ejemplo 1:

15

bamnizadol	4,0 g
ácido gentísico	20,0 g
solución diluída de amoniaco	hasta pH 5-6
agua para inyección F.Europea	hasta 100 ml

EJEMPLO 20

20

Se prepara una formulación inyectable intravenosa de ornidazol de la siguiente composición, por el procedimiento del Ejemplo 1:

25

ornidazol	5,0 g
ácido gentísico	8,0 g
solución diluída de amoniaco	hasta pH 5-6
agua para inyección F.Europea	hasta 100 ml

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

REIVINDICACIONES

30

1. Un procedimiento para la preparación de una formulación farmacéutica de una droga de nitroimidazol que consiste en tratar la droga de nitroimidazol con una solución

- 1 acuosa de una sal farmacéuticamente aceptable de un ácido mono- o di-hidroxibenzoico o de un alcohol mono- o di-hidroxibencílico, esterilizar y, si se desea, liofilizar la solución resultante.
- 5 2. Un procedimiento según la Reivindicación 1, donde la droga de nitroimidazol es tinidazol.
3. Un procedimiento según la Reivindicación 1, donde la droga de nitroimidazol es metronidazol, nimorazol, ornidazol o bannizadol.
- 10 4. Un procedimiento según las Reivindicaciones 1 a 3, donde la droga de nitroimidazol se trata con una solución acuosa de una sal farmacéuticamente aceptable de ácido gentísico.
- 15 5. Un procedimiento según la Reivindicación 4, donde la sal farmacéuticamente aceptable es la sal amónica.
6. Un procedimiento según las Reivindicaciones 1 a 3, donde la droga de nitroimidazol se trata con una solución acuosa de alcohol gentisílico.
- 20 7. Un procedimiento para la preparación de una solución acuosa inyectable de tinidazol según la Reivindicación 2, que consiste en tratar el tinidazol con una solución acuosa de la sal amónica de ácido gentísico y esterilizar.
- 25 8. Un procedimiento según la Reivindicación 7, donde el tinidazol se encuentra a una concentración de hasta 50 mg/ml y el ácido gentísico se encuentra en una proporción de alrededor de 2,8 partes en peso, calculada sobre el tinidazol presente.
- 30 9. Un procedimiento según la Reivindicación 7, donde el tinidazol se encuentra a una concentración de hasta 200 mg/ml y el ácido gentísico se encuentra en una proporción alrededor

1 de 1,4 partes en peso, calculada sobre el tinidazol presente.

10. Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita:

5 UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE UNA FORMULACION FARMACEUTICA DE UNA DROGA DE NITROIMIDAZOL.

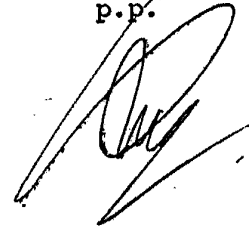
Todo conforme queda descrito y reivindicado en la presente memoria descriptiva que consta de once páginas mecanografiadas.

10

Madrid, 11 de Mayo de 1.978

BERNARDO UNGRIA

P.P.



15

20

25

30