



ESPAÑA

10 ES	11	NUMERO	477265	10 A1
	21	FECHA DE PRESENTACION	30 MAR. 1979	

PATENTE DE INVENCION

Concedida en el Registro de acuerdo con la Ley de Patentes de Invenciones de 1984, en virtud de la solicitud de patente de invención presentada por el Sr. D. CARLOS ROEB UNGEHEUER, teniente de Coronel de la Armada, a las 10.00 horas del día 15 de marzo de 1979.

30 PRIORIDADES:		
31 NUMERO	32 FECHA	33 PAIS
875.393	6-2-1978	EE.UU.

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D // A61K	

54 TITULO DE LA INVENCION

Procedimiento para la preparacion de fosfato y sales de metronidazol.

71 SOLICITANTE (S)

THE UPJOHN COMPANY. (sociedad de EE.UU.).

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

KALAMAZOO, MICHIGAN (EE.UU.) 301 Henrietta Street.

72 INVENTOR (ES)

1) **MOO JUNG CHO. (Nacionalidad coreana).**
 2) **John Joseph BIEMACHER. (Nacionalidad estadounidense).**

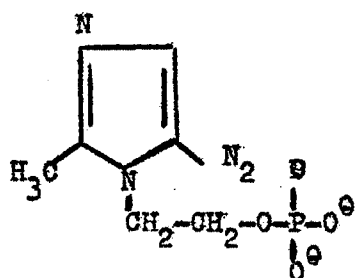
73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE

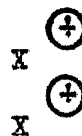
D. CARLOS ROEB UNGEHEUER.

POOR QUALITY

1 Los compuestos de la fórmula indicada en el siguiente pá-
 rrafo son derivados químicos de metronidazol que son úti-
 les para tratar aquellas enfermedades que trata utilmente
 el metronidazol. Los compuestos son solubles en agua y
 5 pueden ser preparados en formas de dosificación que no pue-
 den prepararse del metronidazol insoluble. Adicionalmente,
 los compuestos exhiben estabilidad química en soluciones.
 Los nuevos compuestos, obtenidos según el presente proce-
 10 dimiento se representan por la fórmula

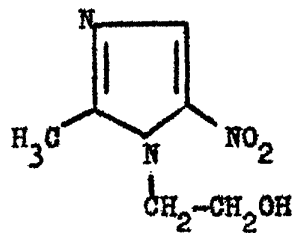


Fórmula I



15
 20 X^+ , un catión, farmacológicamente aceptable, puede ser, por
 ejemplo, H, Na, K, Li, 1/2 Ca, 1/2 Mg, 1/3 Al, 1/2 Fe, 1/3
 Fe, NH_4 , aminas orgánicas, tales como aminas primarias de
 25 cadena larga, es decir, decilamina, laurilamina, miristi-
 lamina, palmitilamina o estearilaminas, cuyas aminas pro-
 ducen sales cristalinas con ácidos orgánico, por ejemplo,
 dicitclohexilamina, piperacina, bencilhidrilamina, amanta-
 30 dina o tris (hidroximetil)aminometano.

1 Partiendo de metronidazol de la fórmula:



Los compuestos de la fórmula I se preparan como sigue:

10 Una mezcla de reacción de metronidazol (1 mol), 2-cianoetil fosfato (2 mol) y dicitclohexilcarbodiimida (5 moles) en piridina anhidra se deja a temperatura ambiente durante 2 días. Una solución de reserva de dicitclohexilcarbodiimida en piridina anhidra se prepara a partir de dihidrato

15 de bario 2-cianoetilfosfato, haciendo pasar una suspensión acuosa a través de una columna de intercambio catiónico (H⁺ resina) y subsiguiente evaporación de agua. Después de dos días, se precipita dicitclohexilurea, añadiendo agua

20 a la mezcla de reacción y se separa por filtración. Este filtrado entonces se concentra y se somete a cromatografía líquida sobre gel de sílice. El éster de difosfato, así obtenido, se hidroliza en solución de KOH, manteniendo cuidadosamente el pH de la mezcla de reacción a 10-11. Después de neutralizar la mezcla con solución de ácido clorhídrico, el disolvente se evapora completamente. El extracto de metanol entonces es evaporado y el sólido res-

30

1 tante se recristaliza dos veces con etanol al 95% para pro-
curar la sal de potasio.

La sal de potasio de fosfato de metronidazol, así obtenida,
se disuelve en agua destilada y se eluye a través de una
5 columna de intercambio catiónico (resina H^+). Ácido fosfó-
rico libre de éster de fosfato de dihidrógeno de metroni-
dazol resulta de ello después de evaporación del agua. Para
las sales de aminas orgánicas el ácido fosfórico, en un
10 disolvente orgánico (por ejemplo éter) se titula con una
cantidad calculada de las aminas en éter. Las sales se ob-
tienen como precipitados. En el caso de sales inorgánicas
la titulación se realiza en agua destilada y el agua se
15 evapora. Para ambos casos, las sales se recristalizan en
un apropiado sistema disolvente, si fuera necesario.

Las sales de sodio y amonio pueden prepararse de la misma
manera que la sal de potasio, sustituyendo hidróxido sódico
o hidróxido amónico por el hidróxido potásico. Las sales
20 de Li, Ca, Mg, Al y Fe se preparan de la sal de potasio,
añadiendo el reactivo apropiado a una solución de la sal
de potasio; por ejemplo, adición de cloruro de aluminio o
nitrato de aluminio a una solución de fosfato de metroni-
25 dazol de potasio dará fosfato de metronidazol aluminio. Las
sales de amina pueden prepararse de fosfato de metronida-
zol añadiendo uno o dos moles de la amina apropiada a un
mol de fosfato de metronidazol, y recogiendo la sal preci-
30

1 pitada de amina de fosfato de metronidazol, pueden prepararse de fosfato de metronidazol potasio haciendo pasar la sal a través de una resina de intercambio catiónico (resina) H^+ y evaporando el agua.

5 Los siguientes ejemplos son ilustrativos del procedimiento y de los productos del presente invento pero no deben estimarse como limitadores.

Ejemplo 1.

10 Sal de dipotasio de fosfato de metronidazol.

Una solución de base de 1,0 M 2-cianoetil fosfato en piridina anhidra se preparó suspendiendo 16,16 gm. de 2-cianoetilfosfato, dihidrato de sal de bario en 160 ml. de agua, conteniendo 70 ml. de Dowex 50 W (malla 20-50; forma H^+) de cambiador catiónico. La suspensión se agitó para efectuar la solución. La solución se vertió en una columna de vidrio (3,0 cm I D x 50 cm de longitud) conteniendo otros 50 ml. de la misma resina. La columna se eluyó con 300 ml. de agua. El eluyente más 30 ml. de piridina anhidra se evaporó a 40°C a presión reducida. El residuo se secó todavía dos veces por la adición de 200 ml. de piridina anhidra. El residuo se transfirió a un frasco volumétrico de 50 ml. y se añadió piridina anhidra para completar 50 ml., 3,423 gm. de metronidazol (0,02 mol) y 40 ml. de la arriba mencionada solución de base de 2-cianoetil fosfato (0,04 mol) se mezclaron en un matraz de fondo redondo de 1 litro.

30

1 La mezcla de reacción se concentró a 40°C al vacío. La mezcla se secó otras dos veces, cada una con 150 ml. de piridina anhidra.

5 20,6 Gm de N,N'-diciclohexilcarbodiimida (DCC; Aldrich, MW-206, 33; 0,1 mol) disuelto en 180 ml. de piridina anhidra se añadió y el tapón del matraz se envolvió con Parafilm y la mezcla de reacción se mantuvo en la oscuridad con baja humedad.

10 Después de 48 horas se añadieron 50 ml. de agua a la mezcla de reacción y la piridina se evaporó al vacío a 40°C. Se añadieron otros 300 ml. de agua al residuo y se dejó reposar a temperatura ambiente durante 2 horas. Se separó por filtración la N,N'-diciclohexilurea cristalina, 60 ml. de Dowex 50 W-X8 resina (forma H⁺) se suspendió en el filtrado. La suspensión se agitó durante 20 minutos a temperatura ambiente y la resina se separó por filtración. El filtrado se concentró aproximadamente a 20 ml. al vacío a 40°C.

20 La mezcla de reacción se inyectó en tres columnas de gel de sílice consecutivas columna tamaño C- gel de sílice 60 pre-empaquetada por EM Regeante). Las columnas LC fueron eluidas con una fase móvil compuesta de metanol (100 volúmenes), agua (2) y ácido acético (1). El eluyente fue observado continuamente dejando pasar el flujo a través de una válvula de flujo de 0,5 cms. de grosor en un espectro-

25

30

1 fotómetro (Beckman DB-G) con la longitud de onda ajustada a 390 nm. La fracción del eluyente entre 1,30 y 2,00 l. se recogió y se evaporó el disolvente.

5 El aceite obtenido se añadieron 20 ml. de agua y la solución se trituró lentamente con 31,0 ml. de 1,0N-KOH durante un periodo de 30 minutos a 45°, manteniendo el pH a 10-11. La solución se mantuvo a 45° durante 15 minutos. La solución se neutralizó con 1N-HCl. El agua se evaporó al vacío a 45°. El residuo sólido se extrajo con 40 ml. de metanol. Después de evaporar el metanol, el residuo sólido se recristalizó dos veces con 3A alcohol.

10 Análisis:

15 Calculado para $C_6H_8N_3O_6K_2P \cdot 1.35H_2O$:

C, 20,50; H, 3,07; N, 11,95; O, 33,45;

K, 22,24; P, 8,81

Hallado: C, 20,07; H, 3,14; N, 10,76

20 K, 23,04, .

Ejemplo 2.

Sal de sodio de fosfato de metronidazol.

25 Siguiendo el procedimiento del ejemplo 1, pero sustituyendo hidróxido de sodio por el hidróxido de potasio, pueden prepararse sal de ^{OH}sodio de fosfato de metronidazol.

30 Similarmente sustituyendo hidróxido amónico por hidróxido potásico en el Ejemplo 1, puede prepararse sal de amonio de fosfato de metronidazol.

1 Ejemplo 3.

Fosfato de metronidazol.

La sal de potasio de fosfato de metronidazol se disolvió en agua y eluyó a través de una columna de intercambio catiónico tal como Dower o Amberlite. El eluado se recogió y evaporó para dar fosfato de metronidazol.

5 Ejemplo 4.

Sal de aluminio de fosfato de metronidazol.

10 La sal de potasio de fosfato de metronidazol se disolvió en agua. A esta solución se añadió una solución de cloruro de aluminio en agua. La solución se agitó y el agua se evaporó para dar sal de aluminio de fosfato de metronidazol.

15 Ejemplo 5.

Sales de amina de fosfato de metronidazol.

20 A un lodo de fosfato de metronidazol en disolvente se añadió la amina apropiada en un disolvente orgánico y la mezcla se trituró. Las sales de amina se obtuvieron como precipitados.

25 Los compuestos de la fórmula I tienen actividad antibiótica y pueden ser usados para tratar aquellas condiciones para las que se conoce que es útil el metronidazol.

30 La dosificación del compuesto de la fórmula I para fines antibióticos es de alrededor de 0,5 hasta alrededor de 10,0 mg/kg de peso del cuerpo del paciente. Los compuestos

1 de la fórmula I se preparan convenientemente en unidades
de dosificación de 10, 50, 100, 250 y 500 mg. para adminis-
tración de una a cuatro veces por día. Son dosificaciones
preferidas de 1 a 5 mg/kg de peso del cuerpo del paciente
5 hasta cuatro dosis por día.

Los compuestos se administran oral, parenteral, vaginal y
rectalmente para acción sistémica.

10 Las composiciones del presente invento se presentan para
administración a seres humanos y animales en forma de do-
sificación unitaria, tales como tabletas, cápsulas, píldo-
ras, polvos, gránulos, soluciones parenterales o suspensio-
nes estériles y soluciones o suspensiones orales y emulsio-
15 nes de aceite-agua, conteniendo cantidades adecuadas de un
compuesto de la fórmula I o sus sales farmacológicamente
aceptables.

20 Formas de unidad de dosificación farmacéuticas se preparan
de acuerdo con las subsiguientes descripciones específicas
generales para procurar desde alrededor de 10 mg. hasta al-
rededor de 500 mg. ^{del} ingrediente activo esencial por forma
de unidad de dosificación (preferido 100-250 mg.).

25 Las formas de dosificación farmacéutica oral son o bien
sólidas o líquidas. Las formas de dosificación sólidas son
tabletas, cápsulas, gránulos y polvos a granel. Los tipos
de tabletas orales son, por ejemplo, comprimidos (incluidos
30 masticables y pastillas), triturados de tableta, revestidos

1 entéricamente, revestidos de azúcar, revestidos de película
y comprimidos múltiples. Las cápsulas son duras o de gela-
tina elástica blanda. Los gránulos o polvos son eferves-
centes o no efervescentes.

5 Sustancias farmacéuticamente aceptables, utilizadas en
tabletas comprimidas son ligantes, lubricantes, diluyentes,
agentes desintegrantes, agentes colorantes, agentes para
dar sabor, agentes conductores de flujo y agentes humec-
tantes. Triturados de tableta (bien sean moldeados o com-
primidos) utilizan diluyentes y ligantes. Las tabletas re-
vestidas entéricamente, debido a su revestimiento entérico,
resisten a la acción del ácido del estómago y se disuelven
o desintegran en el intestino alcalino. Las tabletas reves-
tidas de azúcar son tabletas comprimidas, a las que han
sido aplicadas usualmente cuatro diferentes capas de sus-
tancias farmacéuticamente aceptables. Las tabletas reves-
tidas de película son tabletas comprimidas, que han sido
revestidas, con un polímero de celulosa soluble en agua.
Las tabletas comprimidas múltiples son tabletas comprimi-
das hechas por más de un ciclo de compresión, utilizando
las sustancias farmacéuticamente aceptables mencionadas
anteriormente. Agentes colorantes son utilizados en las
formas de dosificación arriba citadas. Los agentes que dan
sabor y edulcorantes se utilizan en tabletas comprimidas,
triturados de tabletas, revestidos de azúcar, comprimidos

10
15
20
25
30

1 múltiples y tabletas masticables. Los agentes que dan sa-
bor y edulcorantes son especialmente útiles en la forma-
ción de tabletas masticables y pastillas.

5 Los ejemplos de ligantes incluyen solución de glucosa
(25-50%), mucílago de acacia (10-20%), solución de gelatina
(10-20%), sucrosa y pasta de almidón. Los lubricantes
incluyen, por ejemplo, talco, almidón, magnesio o estearato
10 de calcio, licopodio y ácido estearico. Los diluyentes
incluyen, por ejemplo, lactosa, sucrosa, almidón, caolín,
sal, manitol y fosfato de dicalcio. Los agentes desinte-
grantes incluyen, por ejemplo, almidón de maíz, almidón
de patata, bentonita, metilcelulosa, agar y carboximetil-
15 celulosa. Los agentes colorantes incluyen, por ejemplo,
algunos de los tintes certificados aprobados, solubles en
agua, FD y C, sus mezclas y tintes insolubles en agua FD
y C suspendidos en hidrato de alúmina. Los agentes edulco-
20 rantes incluyen, por ejemplo, sucrosa, lactosa, manitol y
agentes edulcorantes artificiales, tales como ciclamato
sódico y sacarina y cualquier número de sabores secados por
pulverización. Los agentes que dan sabor incluyen sabores
25 naturales extraídos de plantas, tales como frutas y mez-
clas sintéticas de compuestos, que producen una sensación
agradable. Los agentes inductores de flujo incluyen, por
ejemplo, dióxido de silicona y talco. Los agentes humec-
30 tadores incluyen, por ejemplo, monoestearato de propileno-

1 glicol, monooleato de sorbitano, monolaurato de dietileno
glicol y lauraléter de polioxietileno. Los revestimientos
entéricos incluyen por ejemplo, ácidos grasos, grasas, ce-
ras, goma laca, goma laca amoniacada y ftalato de acetato
5 de celulosa. Sustancias farmacéuticamente aceptables para
la primera capa, una capa inferior de tabletas revestidas
de azúcar incluyen, por ejemplo, dextrina y gelatina.
La segunda capa, una capa opaca, incluye, por ejemplo,
10 almidón, talco, carbonato de calcio, óxido de magnesio y
carbonato de magnesio. La tercera capa, una zona translú-
cida, incluye, por ejemplo, sucrosa. La cuarta capa, un
barniz, incluye, por ejemplo, cera de abejas, cera de car-
15 nauba o una mezcla de estas ceras. Los revestimientos de
película, incluyen, por ejemplo, hidroxietilcelulosa, car-
boximetilcelulosa de sodio, polietileno glicol 4.000 y
ftalato de acetato de celulosa.
20 Cápsulas de gelatina dura, tamaños de 4 a 1.000 se hacen
generalmente de gelatina y pueden ser, o bien transparen-
tes o coloreadas. Estas cápsulas pueden rellenarse, bien
sea con un polvo o con píldoras revestidas (liberación
25 sostenida).
Los diluyentes utilizados en cápsulas rellenas de polvo
son los mismos que los arriba ilustrados para tabletas.
Sustancias farmacéuticamente aceptables, utilizadas para
30 las píldoras revestidas, incluyen, por ejemplo, ácido

1 esteárico, ácido palmítico, miristato de glicerilo, cetil alcohol, grasas, ceras, sustancias polímeras sensibles a pequeños cambios en pH del tracto gastrointestinal, polivinil alcohol, etil celulosa y mezclas de cera de abejas, 5 cera de carnauba o cera de mirica cerífera con monoestearato de glicerilo.

Las cápsulas de gelatina elástica blanda contienen suficiente glicerina, de modo que son permanentemente flexibles. Los diluyentes líquidos farmacéuticamente aceptables, usados en cápsulas de gelatina elástica blanda son aquellos que no disuelven, ni dañan la cápsula y que no son tóxicos, incluyendo, por ejemplo, aceite de maíz, aceite de algodón, polisorbato 80, DMA y triacetina. 15

Las sustancias farmacéuticamente aceptables, utilizadas en gránulos no efervescentes para solución y/o suspensión incluyen diluyentes, agentes humectantes, agentes aromatizantes y agentes colorantes. Ejemplos de diluyentes, 20 agentes humectadores, agentes que dan sabor y agentes colorantes incluyen aquellos citados previamente como ejemplos.

Las sustancias farmacéuticamente aceptables, utilizadas en gránulos y polvos efervescentes, incluyen ácidos orgánicos, una fuente de dióxido de carbono, diluyentes, agentes humectantes, agentes aromatizantes y agentes coloreantes. 25 30

1 Ejemplos de ácidos orgánicos incluyen, por ejemplo, ácido
cítrico y ácido tartárico. Las fuentes de dióxido de car-
bono, incluyen, por ejemplo, bicarbonato sódico y carbona-
to sódico. Agentes de edulcoración incluyen, por ejemplo,
5 sucrosa, ciclamato de calcio y sacarina. Ejemplos de di-
luyentes, agentes humectantes y agentes colorantes incluyen
aquellos previamente citados como ejemplos.

10 Los polvos a granel tienen el compuesto de la fórmula I,
disperso uniformemente a través de un diluyente portador,
pulverulento, farmacéuticamente aceptable. Los ejemplos
de diluyentes incluyen aquellos citados previamente como
ejemplos.

15 Las formas de dosificación farmacéutica sólida oral indi-
vidual, tabletas y cápsulas, se empaquetan individualmente
en dosis unitaria o en cantidad, en recipiente de dosis
múltiple, por ejemplo, en frascos de 50, 100, 500, 1000 o
20 5000.

25 La cantidad de compuesto del análogo de la fórmula I por
unidad de dosis se ajusta de modo que procura al paciente
la cantidad eficaz. La dosis exacta depende de la edad,
del peso y de la condición del paciente o animal, según
se conoce en la técnica. Por ejemplo, tabletas y cápsulas
se administran en número y frecuencia suficientes para
obtener el efecto farmacológico deseado.

30 Las tabletas y cápsulas de liberación sostenida procuran

1 una cantidad eficaz después de la ingestión y continúan liberando una cantidad suficiente del material activo para mantener la concentración a un nivel eficaz durante periodos incrementados de tiempo, por ejemplo, 12 horas.

5 Gránulos y polvos no efervescentes se empaquetan en cantidades predeterminadas, de tal modo que, cuando se reconstituyen con una cantidad especificada de un vehículo líquido apropiado, usualmente agua destilada, resulte una
10 solución y/o suspensión procurando una concentración uniforme del compuesto de la fórmula I, después de sacudir si fuera necesario. La concentración de la solución es tal que una cucharada de té (5 ml.), una cucharada sopera (media onza ó 15 ml.) o una fracción ó múltiplo de ella procuraran una cantidad eficaz para producir el efecto farmacológico deseado. La dosis exacta depende de la edad,
15 del peso y condición del paciente o animal, según es conocido en la técnica.

20 Gránulos y polvos efervescentes se empaquetan, bien sea en dosis unitaria, por ejemplo, en paquetitos de hoja de estafío o a granel, por ejemplo, en cantidades de 4 onzas y 8 onzas, de tal modo que una cantidad específica, bien
25 sea en dosis unitaria o, por ejemplo, una cucharada de té, una cucharada sopera o una fracción o un múltiplo de gránulos a granel, cuando se añaden a una cantidad específica de vehículo líquido, por ejemplo, agua, produzca un conte-

30

1 nedor de forma de dosificación líquida, que deba ingerirse.
La concentración del material activo en los gránulos se
ajusta de tal manera que una cantidad especificada, cuando
se mezcla con una cantidad específica de agua, produzca
5 una cantidad eficaz del material activo y produzca el efec-
to farmacológico deseado. La cantidad exacta de gránulos,
que deban usarse, depende de la edad, del peso y de la con-
dición de los pacientes según es conocido en la técnica.
10 Las formas de dosificación oral líquida incluyen, por ejem-
plo, soluciones acuosas, emulsiones, suspensiones, solu-
ciones y/o suspensiones reconstituidas de gránulos no efer-
vescentes y preparaciones efervescentes reconstituidas a
15 partir de gránulos efervescentes. Las soluciones acuosas,
incluyen, por ejemplo, elixires y jarabes. Las emulsiones
son, bien sea de aceite en agua (o/w) o de agua en aceite
(w/o).
20 Los elixires son preparaciones hidroalcohólicas claras,
edulcoradas. Sustancias farmacéuticamente aceptables, uti-
lizadas en los elixires incluyen, por ejemplo, disolventes.
Los jarabes son soluciones acuosas concentradas de un azú-
25 car, por ejemplo, sucrosa y pueden contener un preservati-
vo. Una emulsión es un sistema de dos fases, en que se
dispersa un líquido en la forma de pequeños góbulos a
través de otro líquido. Emulsiones o/w se prefieren mucho
30 más para administración oral sobre emulsiones w/o. Sustan-

1 oias farmacéuticamente aceptables, utilizadas en emulsio-
nes, son líquidos no acuosos, agentes emulgadores y preser-
vativos. Las suspensiones utilizan agentes y preservativos
5 suspensores, farmacéuticamente aceptables. Sustancias far-
macéuticamente aceptables utilizadas en gránulos no efer-
vescentes, que deban ser reconstituidos en forma de dosi-
ficación oral líquida, incluyen, por ejemplo, diluyentes,
edulcorantes y agentes humectantes. Sustancias farmacéuti-
10 camente aceptables, utilizadas en gránulos efervescentes,
que deban ser reconstituidos en una forma de dosificación
oral líquida incluyen, por ejemplo, ácidos orgánicos y
una fuente de dióxido de carbono. Agentes coloreantes y que
15 dan sabor se utilizan en todas las arriba citadas formas
de dosificación.

Los disolventes incluyen, por ejemplo, glicerina, sorbi-
tol, etil alcohol y jarabe. Ejemplos de preservativos in-
20 cluyen glicerina, metil y propil paraben, ácido benzóico,
benzoato sódico y alcohol. Ejemplos de líquidos no acuo-
sos utilizados en emulsiones incluyen, por ejemplo, aceite
mineral y aceite de semilla de algodónero. Ejemplos de
25 agentes emulgantes incluyen, por ejemplo, gelatina, acacia,
tragacanto, bentonita y surfactantes, tales como monoolea-
to de sorbitano de polioxietileno. Agentes suspensores
incluyen, por ejemplo, carboximetilcelulosa de sodio, pec-
30 tina, tragacanto, Veegum y acacia. Los diluyentes incluyen,

1 por ejemplo, lactosa y sucrosa. Los agentes edulcorantes
incluyen, por ejemplo, sucrosa, jarabes, glicerina y agen-
tes edulcorantes artificiales, tales como ciclamato sódico
y sacarina. Los agentes humectantes incluyen, por ejemplo,
5 propilenglicol monoestearato, monooleato de sorbitano,
monolaurato de dietileno glicol y lauril éter de polioxi-
etileno. Los ácidos orgánicos incluyen, por ejemplo, ácido
cítrico y ácido tartárico. Las fuentes de dióxido de car-
bono, incluyen por ejemplo, bicarbonato sódico y carbonato
10 sódico. Los agentes coloreantes incluyen, por ejemplo, al-
gunos de los tintes aprobados, certificados, solubles en
agua FD y C y sus mezclas.

15 Los agentes que dan sabor incluyen, por ejemplo, sabores
naturales extraídos de plantas, tales como frutas y mez-
clas sintéticas de compuestos, que producen una sensación
de sabor agradable.

20 La concentración del compuesto de la fórmula I, a través
de las soluciones, tiene que ser uniforme. Después de sa-
cudir, la concentración del compuesto de la fórmula I, a
través de las emulsiones y suspensiones tiene que ser uni-
forme.

25 La concentración del compuesto de la fórmula I se ajusta
de modo que una cucharada de te (5 ml.), una cucharada so-
pera (1/2 onza o 15 ml.) o una fracción o un múltiplo de
30 ello procurará una cantidad eficaz para producir el efecto

1 farmacológico deseado. La dosis exacta depende de la edad,
del peso o de la condición del paciente o animal como es
conocido en la técnica.

5 Las formas de dosificación oral líquidas pueden ser em-
paquetadas, por ejemplo, en tamaños de dosis unitarias
de 5 ml. (cucharadas de te), 10 ml., 15 ml. (cucharada so-
pera) y 30 ml. (1 onza) y recipientes de dosis múltiples,
incluyendo, por ejemplo, tamaño de 2 onzas, 3 onzas, 4
10 onzas, 6 onzas, 8 onzas, 1 pinta, un cuarto y un galón.

La administración parenteral incluye, intravenosa, subcu-
tánea, intramuscular y semejantes.

15 Las preparaciones para administración parenteral incluyen
soluciones estériles, listas para inyección, productos
solubles secos, estériles, listos para ser combinados con
un disolvente, justo antes del uso, incluyendo tabletas
hipodérmicas, suspensiones estériles, listas para inye-
20 ción, productos insolubles secos, estériles, listos para
ser combinados con un vehículo, justo antes del uso y
emulsiones estériles. Las soluciones pueden ser, bien sea
acuosas o no acuosas.

25 Las sustancias farmacéuticamente aceptables, utilizadas
en preparaciones parenterales, incluyen vehículos acuosos,
vehículos no acuosos, agentes antimicrobianos, agentes iso-
tónicos, amortiguadores, antioxidantes, anestésicos loca-
30 les, agentes suspensoros y dispersantes, agentes emulgadores

1 agentes secuestradores o geladores y otras necesidades farmacéuticas.

Ejemplos de vehículos acuosos incluyen inyección de cloruro de sodio, inyección de Ringer, inyección isotónica

5 (5%) de dextrosa, agua estéril para inyección, inyección de dextrosa y cloruro de sodio e inyección lactada de Ringer. Vehículos parenterales no acuosos incluyen agentes

10 fijos de origen vegetal, por ejemplo, aceite de semilla de algodónero, aceite de maíz, aceite de sésamo y aceite de cacahuete. Agentes antimicrobianos en concentraciones bacteriostáticas o fungistáticas tiene que añadirse a preparaciones parenterales, empaquetadas en contenedores

15 de dosis múltiples (frasco) que incluyen fenol o cresoles, mercuriales, bencil alcohol, clorobutanol, ésteres de ácido metil y propil- p-hidroxibenzóico, timerosal, cloruro de benzalconio y cloruro de bencetonio. Los agentes isotónicos incluyen, por ejemplo, cloruro sódico y dextrosa.

20 Los amortiguadores incluyen, por ejemplo, fosfato y citrato. Los antioxidantes incluyen, por ejemplo, bisulfito sódico. Los anestésicos locales incluyen, por ejemplo, hidrocloreuro de procaina. Los agentes suspensores y dispersantes incluyen, por ejemplo, carboximetilcelulosa de sodio, hidroxipropil metilcelulosa y polivinilpirrolidona.

25 Los agentes emulgantes incluyen, por ejemplo, polisorbato 80 (Tween 80). Un agente secuestrador o gelador de

30

1 iones metálicos incluye, por ejemplo; EDTA (ácido etileno
diaminotetraacético). Las necesidades farmacéuticas inclu-
yen, por ejemplo, etil alcohol, polietileno glicol y pro-
pileno glicol para vehículos miscibles en agua e hidróxido
5 sódico, ácido clorhídrico, ácido cítrico o ácido láctico
para el ajuste del Ph.

La concentración del ingrediente farmacéuticamente activo
se ajusta de tal modo que una inyección, por ejemplo, 0,5
10 ml., 1,0 ml., 2,0 ml., y 5,0 ml. ó una infusión intravenosa o
intraarterial, por ejemplo, 0,5 /min. 1,0 ml./m y n., 1,0
ml./min. y 2,0 ml./mn. procure una cantidad eficaz para pro-
ducir el deseado efecto farmacológico. La dosis exacta de-
15 pende de la edad, del peso y de la condición del paciente
o animal, según es conocido en la técnica. Las preparacio-
nes parenterales de dosis unitaria se empaquetan, por ejem-
plo, en una ampolla o en una jeringa con una aguja. El pa-
quete de dosis múltiple, por ejemplo, es un frasco.

20 Todas las preparaciones para administración parenteral tie-
nen que ser estériles, tal como es conocido y practicado
en la técnica.

25 Ilustrativamente, infusión intravenosa o intra-arterial
de solución acuosa estéril conteniendo un material activo
es un modo eficaz de administración. Otra ejecución es una
solución estéril acuosa u oleosa o suspensión conteniendo
30 un material activo inyectado según sea necesario para pro-

1 ducir el deseado efecto farmacológico.

Formas de dosificación farmacéutica para administración rectal son supositorios, cápsulas, tabletas rectales para efecto sistémico.

5 Los supositorios rectales, según se usan aquí, significan cuerpos sólidos de inserción en el recto, que se derriten o ablandan a la temperatura del cuerpo, liberando uno o varios ingredientes farmacológica o terapéuticamente activos.

10 Las sustancias farmacéuticamente aceptables, utilizadas en supositorios rectales, son bases o vehículos y agentes para elevar el punto de fusión.

15 Ejemplos de bases o vehículos incluyen, por ejemplo, manteca de cacao (aceite de teobroma), glicerina-gelatina-carbocera, (polioxi-etileno glicol) y mezclas apropiadas de mono-di-y tri-gliceruros de ácidos grasos. Pueden usarse combinaciones de las varias bases. Agentes para elevar el punto de fusión de los supositorios incluyen, por ejemplo, 20 espermaceti y cera. Los supositorios rectales pueden prepararse, bien sea por el método de comprimido o por moldeo. El peso usual de un supositorio rectal es de alrededor de 2,0 gm.

25 Tabletadas y cápsulas para administración rectal se fabrican utilizando la misma sustancia farmacéuticamente aceptable y por los mismos métodos que para formulaciones para administración oral.

30

1 Los supositorios rectales, las tabletas o cápsulas se em-
paquetan, bien sea individualmente en dosis unitaria o en
cantidad de dosis múltiple, por ejemplo, 2, 6 ó 12.

5 Los compuestos farmacéutica y terapéuticamente activos de
la fórmula I se administran oral, parenteral o rectalmente
en formas de dosificación unitaria o en formas de dosifi-
cación múltiple. Las formas de dosis unitaria, según se
usan en la memoria y reivindicaciones, se refieren a uni-
10 dades físicamente discretas, adecuadas para sujetos huma-
nos y animales y se empaquetan individualmente, como es
conocido en la técnica. Cada dosis unitaria tiene una can-
15 tidad predeterminada del compuesto terapéuticamente acti-
vo, suficiente para producir el efecto terapéuticamente
deseado, en asociación con el farmacéutico requerido, ve-
hículo o diluyente. Los ejemplos de formas de dosis uni-
20 taria incluyen ampollas y jeringas (parenterales), table-
tas o cápsulas empaquetadas individualmente (Oral-sólido)
o cucharadas de té o cucharadas de sopa, empaquetadas in-
dividualmente (oral-líquido). Formas de dosis unitaria
25 pueden administrarse en fracciones o múltiplos de las
mismas. Una forma de dosis múltiple es una pluralidad de
formas de dosificación unitaria idénticas, empaquetadas
en un contenedor simple para administrarse en forma de do-
sis unitaria segregada. Ejemplos de formas de dosis múlti-
30 ples incluyen frascos (parenterales), botellas de tabletas

1 o cápsulas (sólido-oral) o botellas de pintas o galones
(oral-líquido). Por lo tanto, la forma de dosis múltiple
es un múltiplo de dosis unitaria, que no se segrega en el
embalaje. Las especificaciones para forma de dosificación
5 unitaria y la forma de dosificación múltiple se dictan por
y dependen directamente de: (a) las características únicas
del compuesto terapéuticamente activo y del efecto terapéu-
tico particular, que deba conseguirse y (b) las limitacio-
10 nes inherentes de la técnica de componer tal compuesto te-
rapéuticamente activo para terapéutica o profiláctica.

En adición a la administración de un compuesto de la fór-
mula I como ingrediente principal activo de composiciones
15 para el tratamiento de las condiciones aquí descritas, el
citado compuesto puede ser incluido con otro tipos de com-
puestos para obtener combinaciones ventajosas de propieda-
des. Tales combinaciones incluyen un compuesto de la fór-
20 mula I, con otros analgésicos tales como aspirina, fenace-
tina, acetaminofen, propoxifen, pentazocina, codeína, me-
perina, oxycodona, ácido macenámico e ibuprofen; relajantes
musculares, tales como metocarbamol, orcenadrina, cariso-
25 prodol, metrobamato, clorfenesina, carbamato, diacetam,
clordiacépoído y clorzoxazona; analépticos, tales como
cafeína, metilfenidato y pentilenotetrazol; corticoeste-
roides, tales como metilprednisolona, prednisolona, pre-
30 dinosolona y dexametasona, antihistaminas tales como clor-

1 fenilamina, ciproheptamina, prometacina y pirilamina.

Ejemplo 6. Tabletas.

Un millar de tabletas orales, cada una conteniendo 250 mg. de metronidazol de potasio se prepararon de los siguientes tipos y cantidades de materiales:

5

Metronidazol de potasio	250 g.
Lactosa	50 g.
Almidón de maíz	50 g.
10 Estearato de calcio	2,5 g.
Petrolato líquido ligero	5 g.

10

Los ingredientes fueron mezclados cuidadosamente y se tabletearon. Las tabletas se rompieron, forzándolas a través de un número de 16 mallas. Los gránulos resultantes entonces se comprimieron en tabletas, cada una conteniendo 250 mg. de metronidazol de potasio.

15

Las tabletas precedentes son útiles para tratamiento de tricomoniasis por la administración oral de una tableta cada 6 horas.

20

Ejemplo 7. Jarabe oral.

Un millar de ml. de una suspensión acuosa para uso oral, conteniendo, en cada dosis de 5 ml. 100 mg. de metronidazol de potasio, se prepararon de los siguientes tipos y cantidades de ingredientes:

25

Metronidazol de potasio	20 g.
Ácido cítrico	2 g.

30

1	Ácido benzóico	1 g.
	Sucrosa	700 g.
	Tragacanto	5 g.
	Aceite de limón	2 ml.
5	Agua desionizada q.s.	1000 ml.
	El ácido cítrico, ácido benzóico, sucrosa, tragacanto y aceite de limón fueron dispersados en suficiente agua para componer una solución de 850 ml. El metronidazol de potasio se agitó dentro del jarabe hasta que se distribuyó uniformemente. Se añadió suficiente agua para completar 1000 ml.	
10	La composición, así preparada, es útil en la amebiasis de seres humanos adultos, a una dosis de una cucharada de te	
15	cuatro veces al día.	
	<u>Ejemplo 8. Solución parenteral.</u>	
	Una solución acuosa estéril para uso intramuscular conteniendo en 1 ml. 400 mg. de metronidazol de potasio, se preparó de los siguientes tipos y cantidades de materiales:	
20	Metronidazol de potasio	400 g.
	Hidrocloruro de lidocaina	4 g.
25	Metilparabén	2,5 g.
	Propilparabén	0,17 g.
	Agua para inyección q.s.	1000 ml.
30	Los ingredientes fueron disueltos en agua y la solución se esterilizó por filtración. La solución estéril se re-	

1 Llenó en frascos y se cerraron los frascos.

La composición así preparada es útil en el tratamiento de tricomoniasis en seres humanos adultos en una dosis de 1 cm³ inyectada intramuscularmente cada 8 horas.

5 Ejemplo 9. Supositorio rectal.

Un millar de supositorios, conteniendo cada uno 2,5 gr. y conteniendo 50 mg. de metronidazol de potasio se prepararon de los siguientes tipos y cantidades de ingredientes:

10 Metronidazol de potasio	50 g.
Propileno glicol	162,5 g.
Poli-etileno glicol 4000 q.s.	2300 g.

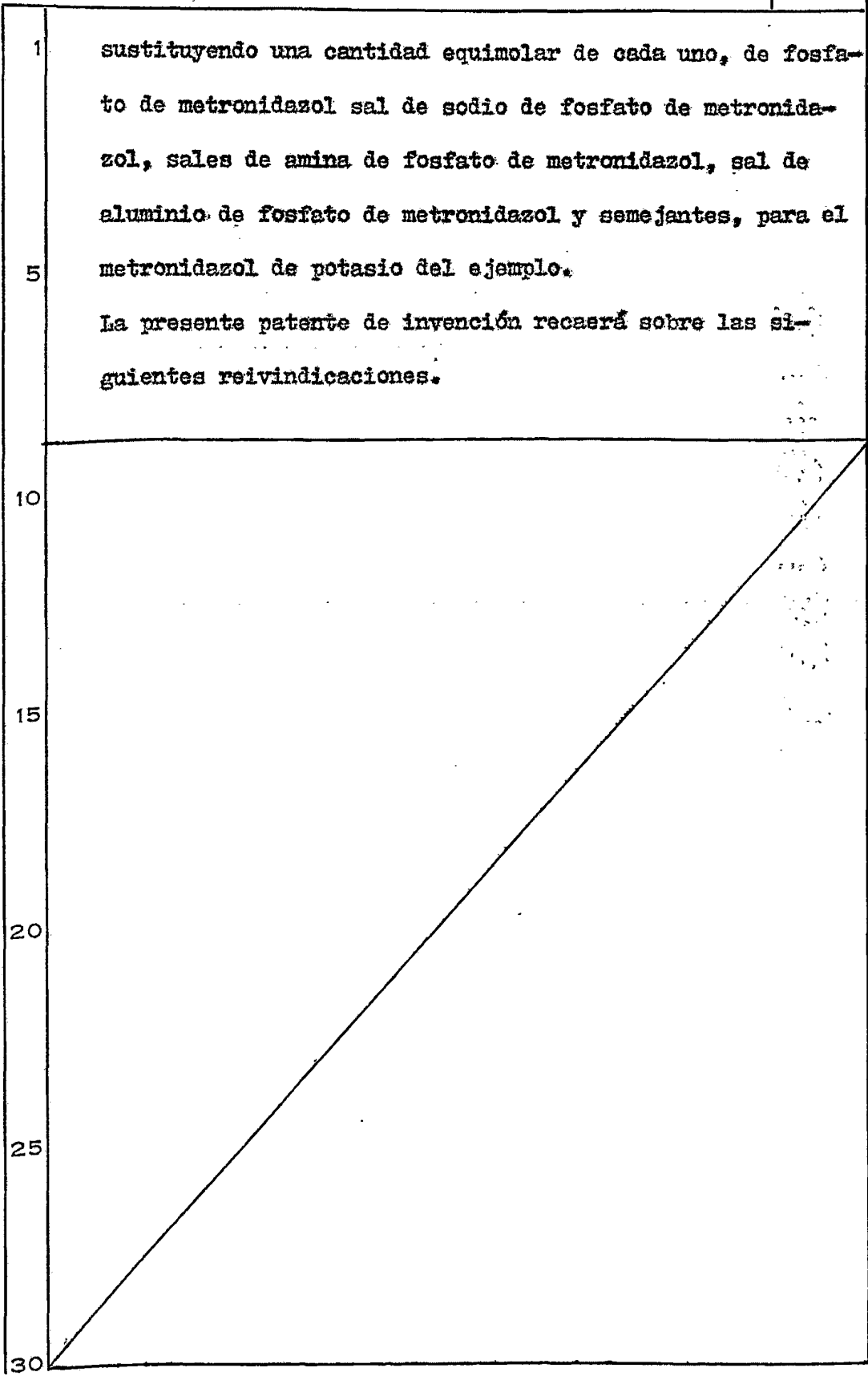
15 El metronidazol de potasio se añadió al propileno glicol y la mezcla se molió hasta que los polvos se dividieran finamente y se dispersaran uniformemente. El polietileno glicol 4000 se fundió y la dispersión de propileno glicol se añadió lentamente con agitación. La suspensión se vertió en moldes no enfriados a 40°C. La composición se dejó enfriar y solidificar y después se extrajo desde el molde y cada supositorio se envolvió en una hoja.

20 Los supositorios son útiles en el tratamiento de amebiasis en seres humanos adultos por la inserción rectamente de un supositorio cada 6 horas.

25 Ejemplo 10.

Pueden prepararse composiciones, similarmente, siguiendo el procedimiento de los precedentes Ejemplos 6 hasta 9,

30



REIVINDICACIONES

1
5
10
15
20
25
30

1.- Procedimiento para la preparación de fosfato y sales de metronidazol, caracterizado porque comprende la operación de hacer reaccionar metronidazol con un exceso de cantidad molar de agente fosfatador en un disolvente orgánico inerte anhidro a temperatura ambiente, siendo el agente fosfatador fosfato de 2-cianoetilo o, alternativamente, tetracloruro de pirofosforilo.

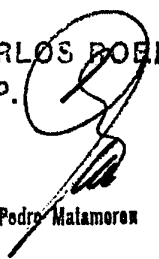
2.- Procedimiento según la reivindicación precedente, caracterizado porque para la preparación de una sal de metronidazol se hace reaccionar metronidazol con un agente fosfatador para producir fosfato de metronidazol y a continuación se hace reaccionar con una base.

3.- " Procedimiento para la preparación de fosfato y sales de metronidazol".

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva la cual consta de 28 hojas escritas y foliadas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a 30 de Enero de 1.979

CARLOS BOEB
P. P.



Fdo.: Pedro Malameron