

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA  
Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

10	ES	11	NUMERO	19	A1
		31	<b>485407</b>		
		22	FECHA DE PRESENTACION		
			<b>26 OCT. 1979</b>		

**PATENTE DE INVENCION**

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

30 PRIORIDADES:		
31 NUMERO	32 FECHA	33 PAIS
47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	52 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	<b>C07H17/08; A61K31/70</b>	
64 TITULO DE LA INVENCION		
<b>"UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR UN DERIVADO DE ERITROMICINA"</b>		
71 SOLICITANTE (ES)		
<b>LABORATORIOS VIÑAS S.A.</b>		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
<b>Torrente Vidalet, 29 - BARCELONA (12)</b>		
75 INVENTOR (ES)		
<b>D. ANTONIO BUXADE VIÑAS</b>		
73 TITULAR (ES)		
<b>LABORATORIOS VIÑAS S.A.</b>		
74 REPRESENTANTE		
<b>D<sup>a</sup> M<sup>a</sup> LUISA ISERN CUYAS, Agente Oficial de la Propiedad Industrial.</b>		

MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención se refiere a una nueva composición de un derivado de eritromicina para usos farmacéuticos.

5. El tratamiento del acné vulgaris presenta gran número de dificultades, siendo un problema que afecta casi universalmente a la adolescencia.

10. Los tratamientos propuestos a veces pretenden reducir la producción de sebo, destacando la dieta, los estrógenos, anticonceptivos, antiandrógenos, corticosteroides, naftoles, L-dopa, lactonas, poldina, rayos X, irradiaciones, presentando efectos secundarios graves y escasa actividad. Destacaremos empeoramientos del acné con la dieta, feminización estrogénica, ginecomastia, atrofia testicular,
15. pérdida de libido, pigmentación. Supresión adrenal, alergia, desórdenes sanguíneos y vasculares, diabetes, mellitus, efectos óseos en órganos y músculos, atrofia cutánea, lesiones gastrointestinales con corticosteroides.

20. Efectos tóxicos de las radiaciones como atrofia, radiodermatitis y cáncer de piel.

Cuando los tratamientos están basados en la reducción de la obstrucción pilosebácea se administra azufre, ácido salicílico, resorcinol, peróxido de benzoilo, naftoles, ácido retinoico, diuréticos, luz ultravioleta, etc.

25. En muchos casos estos tratamientos son parciales y no exentos de efectos secundarios dando fuertes reacciones irritativas cutáneas con alergias de contacto muy molestas física y psicológicamente para el paciente.

Finalmente se utilizan también sustancias

- que modifican la flora microbiana cutánea y la composición de la superficie lipídica. Se admite que el *Corynebacterium acné* y sus enzimas intervienen en la patogénesis del acné y con el fin de actuar en parte contra este microorganismo se emplean gran variedad de antibióticos, destacando el co-trimoxazol, clindamicina, tetraciclinas y eritromicina.
- 5.

- La terapéutica antibiótica presenta igualmente efectos indeseables, así por ejemplo con la tetraciclina puede aparecer anorexia, náuseas, vómitos, disfunción renal, anemia, neutropenia, eosinofilia, alergias, etc.
- 10.

- La eritromicina aplicada tópicamente presenta efectos beneficiosos sin los inconvenientes de la tetraciclina. El mecanismo de acción es a nivel de inhibición de la lipasa del *Corynebacterium*, impidiendo la liberación de ácidos grasos, que actúan como inflamatorios.
- 15.

Fulton analiza diversos derivados de eritromicina *in vitro* e *in vivo* con resultados favorables.

- Mills y Kligman comparan soluciones de clo-ranfenicol, eritromicina base, isoniazida y tetraciclina base, demostrando que solamente la eritromicina mejora el acné en sus grados II y III.
- 20.

- El objeto de esta patente es la preparación de un derivado de eritromicina que mejore a los conocidos en su utilización para el tratamiento del acné.
- 25.

Como sustancia de partida se citan:

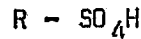
1) Un tensioactivo:

Los tensioactivos pueden emplearse como agentes emulsionantes, solubilizantes, desintegradores, etc., modificando las propiedades de la sustancia activa.

Entre ellos se citan, el cloruro de hexadecilpiridinio, Tween, cremofor, triton, lauril sulfato sódico, miristato, caprato, polietilenglicoles, etc.

Preferentemente se escoge un éster sulfúrico

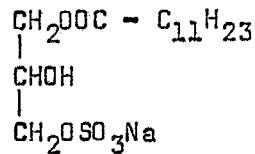
5. de fórmula general



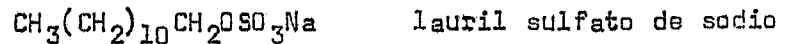
Ejemplos:



10.



Monolauril gliceril sulfato de sodio



15.

El tensioactivo modificará la solubilidad y penetración de la eritromicina, facilitará la preparación de la piel para el tratamiento tópico con efectos beneficiosos sobre la relación ácido graso/éster graso, modificada en el sebo de pacientes graso-secretores entre los que se encuentran en gran número los que padecen acné juvenil.

20.

Los cambios hormonales que acompañan a la adolescencia tienden a descompensar la composición sebácea influyendo en la aparición del acné. Todo ello explica la importancia de tensioactivos adecuados que mejoren la capa epidérmica, impidiendo la obturación folicular y facilitando la desaparición de ácidos grasos inflamatorios. Son muy conocidos los tratamientos de acné con jabones especiales para aplicación frecuente en el transcurso de un día.

25.

La proporción de tensioactivo resultante en la fórmula está en función de la eritromicina presente. Normalmente al tratarse de derivados monosustituídos es de 1:1 molar, aunque puede modificarse de acuerdo con la reacciona-

hilidad a la eritromicina.

2) Eritromicina base:

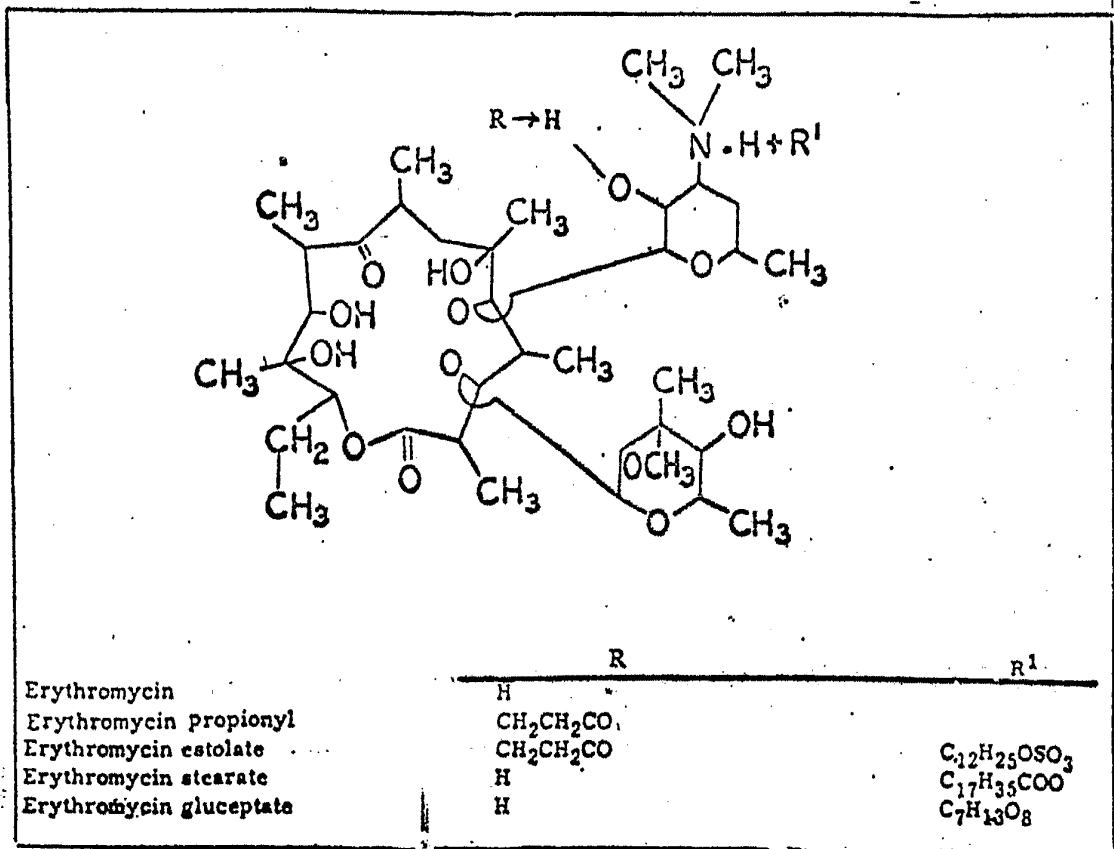
Se presenta en proporciones variables respecto al compuesto final, oscilando entre límites de 1-10% en eritromicina base, dependiendo de la gravedad del acné a tratar y de los restantes componentes de la composición

5.

10.

15.

20.



3) disolvente alcohólico:

Se escogen mezclas alcohol-agua en proporción variable que solubilizan al tensioactivo y eritromicina facilitando la administración tópica, desengrasando y refrescando la piel.

25.

4) conservados:

Fundamentalmente sustancias que impidan la descomposición de la eritromicina en solución.

- Destacan complejantes que inhiben el poder catalizante metálico en las oxidaciones - vgr. EDTA, cítrico, etc.- y antioxidantes entre los que preferentemente se utiliza el BHA o BHT por su reconocida tolerancia cutánea. Otros antioxidantes podrían ser el ácido ascórbico, NGDA, galatos, quer-  
5. cetinas, resinas, etc.

Antioxidantes y complejantes pueden formar parte conjuntamente de la formulación actuando sinérgicamente a concentraciones siempre inferiores al 1%.

10. Procedimiento

Se cristaliza ajustando a pH 6 una disolución equimolecular de la sal sódica del ácido (tensioactivo) y de eritromicina en mezclas acetona-agua.

15. Al producto obtenido se le añade un porcentaje inferior al 1% de conservador y de forma extemporánea.

Se disuelve el conjunto en una solución hidroalcohólica dando una concentración expresada en eritromicina base variable entre límites del 1-10%.

Ejemplo 1

20. Se disuelven 18,4 gr. de eritromicina base en 250 ml. de acetona. Por otra parte se disuelven 7,2 gr. de laurilsulfato sódico en agua.

25. Se hacen reaccionar las dos soluciones y se llevan a pH 6 con HCl 1 N. Se deja cristalizar entre 0-5°C durante 24 horas.

El precipitado recogido se seca en desecador a vacío, quedando 20 gr. de laurilsulfato de eritromicina (I) p.f.= 127-130°C. Rendimiento: 75-85%.

30. Se pesan 2,7 gr. de (I) y se añaden 0,05 gr. de BHA disolviéndolos hasta 100 ml. con etanol de 96°

(equivalente a 2% en eritromicina base).

Ejemplo 2

5. Se pesan 5,4 Gr. de (I) preparado como en el ejemplo 1 y se añade 0,05 gr. de BHA y 0,02 gr. de ácido cítrico, disolviéndolos hasta 100 ml. con etanol-agua 80% (V/V) (equivalente a 4% en eritromicina base).

= . =

REIVINDICACIONES

10. Descrito el objeto del presente invento se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones.

15. 1. Un procedimiento para preparar un derivado de eritromicina, de actividad terapéutica contra el acné caracterizado, por hacerse reaccionar la eritromicina base con un tensioactivo, y disolver el producto obtenido en solución hidroalcohólica a la que se ha incorporado un conservador.

20. 2. Un procedimiento, según la reivindicación 1, caracterizado en su realización porque la proporción de eritromicina que participa en la preparación oscila entre límites del 1 al 10% y la proporción del conservador es inferior al 1%.

25. 3. Un procedimiento, según las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado porque preferentemente se obtiene una solución hidroalcohólica de laurilsulfato de eritromicina en presencia del agente conservante.

4. Un procedimiento, según las reivindicaciones 1, 2 y 3, caracterizado porque más especialmente se obtiene una solución hidroalcohólica de laurilsulfato de eri-

tromicina estabilizada con butilhidroxianisol en calidad de agente conservante.

5. Un procedimiento, según las reivindicaciones 1, 2, 3 y 4, caracterizado por obtenerse una solución en etanol-agua de laurilsulfato de eritromicina estabilizada con butilhidroxianisol como agente conservante.

6. Un procedimiento para preparar un derivado de eritromicina.

10. Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 8 páginas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a 26 OCT. 1979

p. a.

M.<sup>a</sup> LUISA ISERN

P. D.

Firmado: JESUS PICAZO