



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 297 925**

51 Int. Cl.:
A61K 47/24 (2006.01)
A61K 47/44 (2006.01)
A61K 31/43 (2006.01)
A61K 9/14 (2006.01)
A61P 31/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **99925357 .8**
86 Fecha de presentación : **16.06.1999**
87 Número de publicación de la solicitud: **1101497**
87 Fecha de publicación de la solicitud: **23.05.2001**

54 Título: **Preparaciones oleosas estabilizadas de tobecilina (antibiótico β -lactámico).**

30 Prioridad: **04.08.1998 JP 10-220161**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.05.2008

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.05.2008

73 Titular/es: **Schering-Plough Animal Health K.K.**
3-7, Hiranomachi 2-chome
Chuo-ku, Osaka 541-0046, JP

72 Inventor/es: **Shibatani, Hatsuo y**
Nakamura, Tomoyasu

74 Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 297 925 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Preparaciones oleosas estabilizadas de tobecilina (antibiótico β -lactámico).

5 Campo técnico

Esta invención se refiere a una preparación estabilizada de tobecilina (un antibiótico de β -lactama) que tiene un grupo carboxi esterificado directamente unido al núcleo.

10 Antecedentes de la técnica

15 Dado que los antibióticos de β -lactama, particularmente los antibióticos de penicilina, son generalmente alérgicos, es práctica común granularlos, por ejemplo, para prevenir la dispersión pero la práctica no es suficientemente efectiva para prevenir la dispersión. Por lo tanto, los inventores de esta invención exploraron la viabilidad de formularlos en preparaciones que contienen aceite. Sin embargo, existe el problema de que los antibióticos de β -lactama que tienen un grupo carboxi esterificado directamente unido al núcleo son generalmente termolábiles en composiciones que contienen aceite.

20 Esta invención se ha realizado para resolver los problemas anteriores, siendo su objetivo proporcionar una preparación estabilizada de un antibiótico de β -lactama que tiene un grupo carboxi esterificado directamente unido al núcleo que es estable frente al calor incluso en una formulación que incluye aceite.

Descripción de la invención

25 Los inventores de esta invención realizaron mucha investigación para superar el problema de estabilidad anterior de los antibióticos de β -lactama que tienen un grupo carboxi esterificado directamente unido al núcleo y encontraron por primera vez que cuando se mezcla un antibiótico de β -lactama que tiene un grupo carboxi esterificado directamente unido al núcleo, por ejemplo, tobecilina, con una sal de ácido fosfórico y aceite, ocurre una mejora espectacular en su estabilidad.

30 Esta invención se lleva a la práctica mezclando tobecilina (un antibiótico de β -lactama que tiene un grupo carboxi esterificado directamente unido al núcleo) con una sal de ácido fosfórico y aceite. Aunque esta mezcla se lleva a cabo usando una máquina de amasar o similares, la mezcla resultante está generalmente en la forma de una pasta. Esta pasta se puede usar tal como está pero se procesa preferentemente en varias formas de dosificación de manera rutinaria.

35 El aceite puede ser, por ejemplo, un aceite de pescado natural o aceite vegetal. Como alternativa, puede ser un aceite sintético tal como aceite de silicona. Más particularmente, el aceite vegetal incluye aceite de soja, aceite de linaza, aceite de sésamo, aceite de maíz, aceite de colza, aceite de oliva, aceite de ricino, aceite de cacahuete, aceite de coco, etc., y el aceite de pescado incluye aceite de sardina, aceite de salmón, aceite de caballa, aceite de paparda, aceite de hígado (quelvacho, bacalao, bonito, calamar volador del pacífico, jurel), etc. Aparte de los anteriores se pueden usar también aceite de esperma (ballena sei, ballena jorobada, rorcual común, romerillo). Entre estos, es preferido el aceite de soja de la composición definida en la farmacopea japonesa.

40 Por otra parte, como la sal de ácido fosfórico, se pueden mencionar sales de metal alcalinotérreo de ácido fosfórico, tales como fosfato de aluminio, fosfato de bario (primario, secundario y terciario), fosfato de calcio (primario, secundario y terciario), etc. y sales de metal alcalino de ácido fosfórico, tales como fosfato de sodio (primario, secundario y terciario). Entre estas, el fosfato de calcio y, en particular, el fosfato de calcio terciario conduce a resultados particularmente satisfactorios.

50 La preparación estabilizada de la invención se puede proporcionar en la forma pastosa como se mencionó anteriormente pero se usa preferentemente en las formas de dosificación farmacéutica convencional tales como polvos, gránulos finos, gránulos, comprimidos, comprimidos revestidos con azúcar, cápsulas, disoluciones y emulsiones. Cuando es necesario, la preparación puede contener un diluyente (excipiente), un desintegrante (por ejemplo, sacarosa, lactosa, almidón, glucosa, salvado de trigo, dextrina, celulosa cristalina, hidroxipropilcelulosa de bajo grado de sustitución, silicato de aluminio sintético, etc.), un aglomerante (espesante) (por ejemplo, celulosa, metilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, polipropilpirrolidona, polivinilpirrolidona, gelatina, goma arábiga, alginato de sodio, polietilenglicol, etc.), un agente colorante, un endulzante, un lubricante (por ejemplo, estearato de magnesio) y otros aditivos.

60 También es recomendable que la preparación estabilizada de la invención se proporcione en la forma de un polvo preparado mezclando tobecilina con dicha sal de ácido fosfórico, mezclando a continuación la mezcla resultante con aceite y un tensioactivo (la preparación resultante es una pasta), y añadiendo un diluyente (excipiente) tal como lactosa.

65 El tensioactivo mencionado justo anteriormente incluye ésteres de ácido graso y poliglicerol, ésteres de ácido graso y sacarosa, ésteres de ácido graso y sorbitán polioxietilenados, ésteres de ácido graso y polietilenglicol, ésteres alquílicos polioxietilenados, aceite de ricino hidrogenado polioxietilenado, ésteres de ácido graso y sorbitán y ésteres alquílicos polioxietilenados-polioxipropilenados, entre otros.

ES 2 297 925 T3

Las proporciones recomendadas de tobramicina, dicho aceite y dicha sal de ácido fosfórico en la preparación estabilizada de la invención son 5-50% (% en peso; lo mismo vale de aquí en adelante) de tobramicina, 1,5-60% del aceite, y no menos de 1,5% de la sal de ácido fosfórico.

5 El efecto de la invención se explica ahora por medio del siguiente Ejemplo de Ensayo.

Ejemplo de Ensayo

10 Las siguientes preparaciones se almacenaron a 50°C y se compararon para ver su estabilidad. (Cada número en la tabla representa el % del residuo de tobramicina con relación a la línea base inicial).

	0,5 Meses	1 Mes	1,5 Meses
15 Preparación de control* ¹	101,2	68,1	33,2
Ejemplo 4	99,1	92,7	88,7

*1: La formulación del Ejemplo 4 menos el fosfato de calcio terciario.

20

	0,5 Meses	1 Mes	1,5 Meses
25 Preparación de control* ²	94,6	77,5	21,7
Ejemplo 5	99,7	93,0	76,9

*2: La formulación del Ejemplo 5 menos el fosfato de calcio terciario

30

Tensioactivo	1 Mes
35 Preparación libre de tensioactivo* ³	93,2
Nonil-fenil-éter polioxietileno* ⁴	99,2
Preparación del Ejemplo 6	99,1
40 Polisorbato 20* ⁵	93,5
Polisorbato 80* ⁶	93,9

*3: La formulación del Ejemplo 6 menos el tensioactivo

45

*4: Lo mismo que la formulación del Ejemplo 6 excepto que Nonipol 100 (nonil-fenil-éter polioxietileno fabricado por Sanyo Chemical Industries; lo mismo vale de aquí en adelante) substituyó al tensioactivo de aceite de ricino hidrogenado polioxietileno.

50

*5, *6: Lo mismo que la formulación del Ejemplo 6 excepto que Tween 20 o Tween 80 (Polisorbato 20 o Polisorbato 80 fabricados por Kao Corporation) substituyó al tensioactivo de aceite de ricino hidrogenado polioxietileno.

55

Es evidente de los resultados anteriores que la preparación de la invención que contiene aceite suplementada con fosfato es superior en estabilidad térmica a la preparación que contiene aceite libre de fosfato.

60

La preparación estabilizada según la presente invención se puede usar con provecho como, por ejemplo, un fármaco para enfermedades del pescado añadiéndolo directamente a comidas crudas para peces o disolviéndolo en agua y mezclando la disolución con alimentos para peces tal como pelets secos.

65

Algunos ejemplos de trabajo de la invención se dan a continuación.

ES 2 297 925 T3

Ejemplo 1

A una mezcla de 34,4 g de tobramicina y 3,4 g de fosfato de calcio terciario se añaden 10 g de aceite de soja (Daizu Yu, Toho Pharmaceutical Ind.; lo mismo vale a continuación), y toda la mezcla se amasa para dar una pasta.

5

Ejemplo 2

A una mezcla de 34,4 de tobramicina y 3,4 g de fosfato de calcio terciario se añaden 10 g de aceite de hígado de bacalao (Hinomaru Marine Oil Sukesou (Alaska Pollack), fabricado por Nippon Suisan; lo mismo vale a continuación), y toda la mezcla se amasa para dar una pasta.

10

Ejemplo 3

A una mezcla de 34,4 g de tobramicina y 3,4 g de fosfato de calcio terciario se añaden 5,2 de aceite de soja y 5 g de tensioactivo NIKKOL HCO-60 (aceite de ricino hidrogenado polioxietileno, fabricado por Nikko Chemicals Co., Ltd.; lo mismo vale a continuación), y toda la mezcla se amasa para dar una pasta.

15

Ejemplo 4

A una mezcla de 34,4 g de tobramicina y 1,7 g de fosfato de calcio terciario se añaden 4,3 g de aceite de hígado de bacalao y 4,3 g del tensioactivo Nonipol 100. Toda la mezcla se amasa y a continuación se añaden 55,3 g de lactosa para dar un polvo.

20

Ejemplo 5

A una mezcla de 34,4 g de tobramicina y 1,7 g de fosfato de calcio terciario se añaden 4,3 g de aceite de soja y 4,3 g del tensioactivo Nonipol 100. La mezcla se amasa y a continuación se añaden 55,3 g de lactosa para dar un polvo.

25

Ejemplo 6

A una mezcla de 34,4 g de tobramicina y 3,4 g de fosfato de calcio terciario se añaden 5,2 g de aceite de soja y 3,4 g del tensioactivo NIKKOL HCO-60. La mezcla se amasa y a continuación se añaden 53,6 g de lactosa para dar un polvo.

30

35

40

45

50

55

60

65

ES 2 297 925 T3

REIVINDICACIONES

1. El uso de un aceite y una sal de ácido fosfórico como estabilizante para tobramicina.

5

2. Una preparación estabilizada **caracterizada** porque comprende tobramicina, aceite y una sal de ácido fosfórico.

3. El uso según la reivindicación 1, en el que el aceite es aceite de soja.

10

4. Una preparación estabilizada según la reivindicación 2, en la que el aceite es aceite de soja.

5. El uso según la reivindicación 1 o 3, en el que la sal de ácido fosfórico es una sal de metal alcalinotérreo de ácido fosfórico.

15

6. Una preparación estabilizada según la reivindicación 2 o 4, en la que la sal de ácido fosfórico es una sal de metal alcalinotérreo de ácido fosfórico.

7. Una preparación estabilizada según la reivindicación 2, en la que el aceite es aceite de soja y la sal de ácido fosfórico es un fosfato de calcio terciario.

20

8. Una preparación estabilizada en polvo **caracterizada** porque comprende tobramicina, aceite de soja, fosfato de calcio terciario, aceite de ricino hidrogenado polioxi-etileno y lactosa.

25

30

35

40

45

50

55

60

65