

P - 13.427

-----  
No. 30.171  
Importation of U.S. Patent No. 2705695

222851 222851



MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar

PATENTE DE INTRODUCCION

en

ESPAÑA

por DIEZ años

a nombre de RENSLOW P. SHERER, RALPH B. KRAETSCH y RENSLOW D. SHERER, de nacionalidad norteamericana, residentes el 1º en 1765 Lake Avenue, Highland Park, el 2º en 455 Sunset Road, Winnetka y el 3º en 365 Palos Road, Glencoe, todos en Illinois, Estados Unidos de América, por:

"MEJORAS INTRODUCIDAS EN LA PREPARACION DE COMPOSICIONES PARA REPRIMIR EL HABITO DEL TABACO".

- 0 - 0 - 0 - 0 - 0 - 0 - 0 - 0 - 0 - 0 - 0 - 0 - 0 - 0 - 0 - 0 -

Este invento se refiere a composiciones para su uso en la represión del hábito del tabaco y se refiere más particularmente a una composición que puede



222851

tomarse oralmente, como en forma de una píldora, tableta, cápsula, goma de mascar, o similares en su empleo para anular el deseo del tabaco en forma tal como cigarrillos, cigarros, tabaco de pipa, tabaco de mascar y similares.

5 Hay muchos casos en los que por deseo o por necesidad una persona quiere renunciar el hábito del tabaco, y sin embargo encuentra difícil abstenerse, especialmente durante el periodo inicial de represión. A menudo el deseo de abandonar el hábito del tabaco es preferencia personal pero más a menudo se debe a necesidades por razones médicas. Se han hecho varias investigaciones para determinar el efecto del tabaco sobre la salud e inteligencia del público. Por ejemplo, una de las investigaciones más recientes ha establecido la incidencia incrementada del cancer que resulta de fumar y uso similar del tabaco.

10 Como resultado de ello ha sido deseable y es un objeto de este invento crear medicos por los cuales el deseo para el tabaco puede reprimirse eficazmente, preferentemente por medio de una composición que puede tomarse con seguridad para satisfacer el deseo del tabaco en sus varias formas de modo que la abstinencia se hará más fácil o se eliminará completamente el uso del tabaco. Es en particular deseable hacer uso de una composición que esté libre de ingredientes perjudiciales y que pueda tomarse oralmente, como en forma de píldoras, cápsulas, pastillas, goma de mascar y similares sin efec-



222851

to nocivo y sin reacciones indeseables para el sistema humano, y es un objeto de este invento el producir una composición que incorpore dichas características.

Según este invento se ha demostrado que  
5 la lobelina, cuando está disponible en el sistema humano, ofrece una saturación fisiológica que tiende a reprimir el deseo del tabaco en cualquiera de las varias formas en las que los citados productos de tabaco se usan por las personas. El compuesto de lobelina puede  
10 estar disponible para dar los resultados deseados por administración oral de sustancias que contienen sustancialmente sales de lobelina solubles en agua. La sal de lobelina soluble en agua preferida es sulfato de lobelina, pero pueden también usarse otras sales tales como  
15 los cloruros correspondientes, fosfatos, nitratos o sales orgánicas de acetato, formiato, oxalato, citrato y similares. Calculados sobre la base de sulfato de lobelina, se han asegurado los mejores resultados cuando se toma en dosis que oscilar de 1 - 8 mg aunque se comprenderá que puede usarse más o menos para dar resultados  
20 correspondientes.

Se han hecho tentativas en el pasado para usar sulfato de lobelina para reprimir el deseo del tabaco pero los efectos fisiológicos que acompañaban a su  
25 uso han causado más daño y llegado a ser más indeseables que la continuación del hábito del tabaco y dichas tentativas han resultado, por lo tanto, en fracaso. Wright



222851

and Littauer, Journal of American Medical Society, volú-  
men 109, páginas 649-654, demostraron que era necesario  
emplear el sulfato de lobelina en dosis tan altas como  
8 mg, antes de lograrse efecto alguno en el hábito del  
5 tabaco, pero que cuando se empleaba en tales dosis, la  
náusea, trastorno de estómago y otros efectos fisiológi-  
cos indeseables que acompañaban a la administración de di-  
chas cantidades de sulfato de lobelina eran más de lo que  
el paciente podía aguantar. Cuando se redujeron las dosis  
10 de sulfato de lobelina a 4 mg a fin de disminuir estos  
efectos fisiológicos secundarios indeseables, no se dis-  
ponía de un efecto deseable para reprimir el hábito del  
tabaco. Este enfoque de la solución del problema se aban-  
donó, por lo tanto.

15                   Se ha encontrado ahora que puede emplear-  
se con éxito sulfato de lobelina u otros de los compues-  
tos solubles de lobelina para reprimir o eliminar el de-  
seo del tabaco sin que se experimenten los efectos secun-  
darios indeseables de náusea, trastorno de estómago y si-  
20 milares, si se administra el sulfato de lobelina en combi-  
nación con un compuesto antiácido que es capaz de ioni-  
zación en el ambiente en que está sometido después de la  
administración oral. Se ha demostrado además que la combi-  
nación de sales de lobelina con un antiácido para su admi-  
25 nistración oral es eficaz para reprimir el deseo del taba-  
co cuando el compuesto de lobelina está presente en can-  
tidades considerablemente menores que las que formaban



222851

el límite inferior en las fórmulas fracasadas de Wright  
y Litterer. Por ejemplo, se han asegurado buenos resul-  
tados con dosis que contienen tan poco como 1 mg de  
sulfato de lobelina. Dosis que contienen tanto como 8  
5 mg. de sulfato de lobelina en combinación con antiáci-  
dos se han usado sin efectos fisiológicos secundarios  
indeseables y las dosis mayores han demostrado tener un  
efecto considerablemente mayor sobre el hábito del tabaco  
del que se hubiera obtenida con dosis equivalentes de  
10 sulfato de lobelina sin el antiácido. Estos efectos si-  
nergéticos eliminan los efectos fisiológicos secunda-  
rios indeseables anteriormente experimentados en el uso  
de sulfato de lobelina y aumentan la actividad del sul-  
fato de lobelina para el fin que se intenta de modo que  
15 puede obtenerse mayor efecto con cantidades mayores y  
pueden usarse con éxito cantidades que antes habían sido  
incapaces de dar los resultados deseados. Se hace el uso  
más efectivo de estas sustancias cuando el compuesto de  
lobelina está presente en la proporción de 1-8 partes  
20 en peso de sulfato de lobelina u otras sales de lobeli-  
na por aproximadamente 100 partes en peso del antiáci-  
do. Se comprenderá que la proporción de la sal de lobe-  
lina a antiácido puede variarse de acuerdo con la acti-  
vidad del antiácido y de acuerdo con las características  
25 variables de los seres humanos.

Los antiácidos adecuados están representa-  
dos por compuestos capaces de desarrollar las reacciones



222851

alcalinas al ionizarse cuando se administran oralmente al ser humano. Estos incluyen materiales tales como las sales de ácidos débiles y bases fuertes, tales como los carbonatos metálicos que incluyen carbonato de magnesio, carbonato de calcio, bicarbonato de sodio, bicarbonato de potasio, o fosfatos tales como fosfato de magnesio, fosfato de aluminio, fosfato de sodio hidrogenado, fosfato tricálcico y similares o silicatos metálicos tales como trisilicato de aluminio, glicinato de aluminio y similares, o hidróxidos, tales como hidróxido de calcio, hidróxido de magnesio, hidróxido sódico o potásico y similares. Se hace excelente uso de una composición antiácida que es efectiva casi inmediatamente al administrarse oralmente, pero se prefiere hacer uso de un antiácido inmediatamente efectivo (antiácido que actúa rápidamente) en combinación con otro antiácido que es de acción más lenta (antiácido que actúa lentamente) para que sea efectivo por un período de tiempo más largo.

El término "antiácido que actúa rápidamente", a menudo descrito en el comercio como "antiácidos sistémicos", se intenta que incluya antiácidos tales como carbonato magnésico, carbonato cálcico, fosfato tricálcico, fosfato tribásico de magnesio, bicarbonato sódico, bicarbonato potásico, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio y compuestos similares. El término "antiácido que actúa lentamente" o "antiácidos no-sistémicos", se quiere significar que incluye compuestos tales como fosfato de aluminio, si-



222851

licato magnésico, fosfato magnésico, fosfato cálcico, trisilicato de aluminio, hidróxido de aluminio y antiácidos similares. La combinación de carbonato de magnesio e hidróxido de aluminio o de carbonato de magnesio y fosfato tricálcico es representativa de las combinaciones preferidas de un antiácido que actúa rápidamente y de un antiácido que actúa lentamente empleados con sulfato de lobelina. En lugar de carbonato magnésico, puede hacerse uso de carbonato cálcico, bicarbonato sódico o hidróxido sódico. En lugar de hidróxido de aluminio, puede hacerse uso de materiales tales como fosfato de aluminio, fosfato magnésico, trisilicato de aluminio, fosfato tricálcico y similares.

Para hacer las composiciones más agradables al paladar, pueden añadirse varias sustancias aromatizantes bien conocidas en la técnica de la alimentación en cantidad suficiente para que sean efectivas. Por ejemplo, pueden usarse indicios de aceites tales como aceite de menta, aceite de pirola, aceite de canela, y similares. En la selección de sustancias aromatizantes se prefieren materiales tales como aceite de menta porque es efectivo para ayudar a vencer cualquier tendencia a la náusea. Las dosis de sulfato de lobelina en combinación con los antiácidos pueden formularse conjuntamente en la composición farmacéutica deseada pero muy a menudo se combinan los materiales con varias cargas tales como sacarosa y similares para hacer cápsulas o en la fabricación de píldoras.

A modo de ilustración, pero no a modo de li-



222851

mitación, los siguientes son ejemplos de composiciones que pueden usarse en la práctica de este invento. Las cantidades expuestas responden a las dosis efectivas.

**Ejemplo I**

5  
1-8 miligramos de sulfato de lobelina  
100 miligramos de carbonato magnésico  
Indicios de aceite de menta.

**Ejemplo II**

10  
1-8 miligramos de sulfato de lobelina  
40-60 miligramos de carbonato magnésico  
60-40 miligramos de hidróxido de aluminio  
Indicios de aromatizante.

**Ejemplo III**

15  
2 miligramos de sulfato de lobelina  
50 miligramos de carbonato magnésico  
50 miligramos de hidróxido de aluminio  
Indicios de aceite de menta.

**Ejemplo IV**

20  
2 miligramos de nitrato de lobelina  
50 miligramos de bicarbonato sódico  
50 miligramos de fosfato de aluminio

**Ejemplo V**

25  
3 miligramos de fosfato de lobelina  
50 miligramos de fosfato de aluminio  
50 miligramos de carbonato cálcico  
Indicios de aceite de pirola o winter green.



222851

**Ejemplo VI**

2 miligramos de sulfato de lobelina  
100 miligramos de trisilicato de aluminio  
Carga

5

**Ejemplo VII**

4 miligramos de sulfato de lobelina  
600 miligramos de glicinato de aluminio  
carga

**Ejemplo VIII**

10

5 miligramos de sulfato de lobelina  
200 miligramos de bicarbonato de sodio

**Ejemplo IX**

15

1 miligramo de sulfato de lobelina  
100 miligramos de trisilicato de aluminio  
100 miligramos de carbonato magnésico

**Ejemplo X**

3 miligramos de sulfato de lobelina  
50 miligramos de silicato de aluminio  
75 miligramos de carbonato magnésico

20

**Ejemplo XI**

2 miligramos de sulfato de lobelina  
130 miligramos de fosfato tricalcico  
130 miligramos de carbonato magnésico  
Carga de azúcar de leche.

25

Aromatizante de aceite de menta.



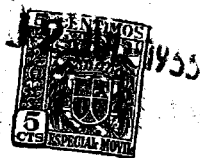
222851

A modo de aclaración, se ha encontrado además que la náusea, trastorno de estómago, y otros efectos fisiológicos indeseables que se experimentaban antes por la administración oral de sulfato de lobelina o sus sales puede disminuirse sin pérdida en el efecto de represión el deseo del tabaco cuando se evita que el compuesto de lobelina se disuelva al administrarse oralmente hasta que haya pasado por el estómago y la región intestinal, y se obtienen los resultados deseados cuando dichos compuestos de lobelina están presentes en combinación con antiácidos, como se ha descrito anteriormente. Estas condiciones para evitar la solubilidad hasta que el compuesto haya pasado a la región intestinal se ha logrado encerrando el sulfato de lobelina u otra sal de lobelina en una capa entérica que está hecha de un material que tiene poca solubilidad, si es que tiene alguna, en los líquidos ácidos a los que está sometido durante el paso de la cavidad oral a la región intestinal, pero que se desintegra o disuelve bastante rápidamente en los medios básicos en el conducto intestinal para permitir que la lobelina pase a solución para el efecto deseado.

#### EJEMPLO XII

se forma una píldora de una mezcla de 1-8 mg. de sulfato de lobelina, 50 mg de carbonato magnésico y 50 mg de sacarosa en polvo.

La píldora se sumerge por medios adecuados en una solución acuosa espesa de gelatina y la operación



222851

de inmersión puede repetirse unas cuantas veces con sedimentación en el interin hasta que se haya formado el espesor deseado de gelatina como una película continua en torno a la píldora o tableta. La píldora o tableta recubierta se sumerge en una solución de formaldehído al 10% durante 5-10 segundos para endurecer el recubrimiento de gelatina y hacerlo insoluble en medio acuoso ácido.

#### Ejemplo XIII

Una píldora para una sola dosis se formula con 2 mg. de sulfato de lobelina, 50 mg. de carbonato magnésico, y 50 mg. de hidróxido de aluminio. Una o varias de las píldoras así preparadas se hacen rodar en una solución al 10% de queratina disuelta en partes iguales por volumen de alcohol e hidróxido de amonio. Se permite que las píldoras recubiertas se depositen sobre una placa cubierta con éosite de oliva u otro excipiente graso. En lugar de la solución de queratina, puede usarse una composición líquida de goma laca disuelta en alcohol etílico y acetona o goma laca disuelta en aceite de ricino y alcohol, presentes en la proporción de 5 partes de goma laca y 1 parte de aceite de ricino para proporcionar el recubrimiento protector.

#### Ejemplo XIV

1-8 miligramos de sulfato de lobelina se mezclan con suficiente lactosa en forma finemente dividida para producir una píldora o cápsula adecuada para una sola dosis (usualmente unos 100 miligramos de lactosa son

12



222851

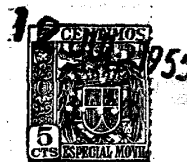
suficientes).

Las píldoras o tabletas formadas con la composición anterior se hacen rodar en un recipiente esmaltado con aproximadamente la mitad de su peso de salicilato de fenilo que se ha calentado a la temperatura de fusión por encima de 45°C. El salicilato de fenilo se congela como una película continua en torno a las píldoras. Estas operaciones de recubrimiento pueden repetirse una o varias veces para formar el espesor deseado calculado para evitar la disolución en el estómago.

#### Ejemplo XV

En lugar del carbonato magnésico e hidróxido de aluminio del ejemplo XIII, la formulación que va a incluirse dentro de la cubierta entérica puede estar hecha de 2 mg. de sulfato de lobelina, 130 mg. de fosfato tricálcico, y 130 mg. de carbonato magnésico con cargas adecuadas tales como azúcar en polvo, azúcar de leche y similares, con o sin una sustancia aromatizante.

Se comprenderá que pueden hacerse cambios en los detalles de formulación sustituyendo materiales equivalentes en las cantidades efectivas correspondientes y que los ingredientes esenciales pueden formularse en soluciones para la administración oral como líquido, en lugar de administración como sustancia seca en forma de píldora, pastilla o similar, y que pueden hacerse otros cambios sin salirse del espíritu del invento, especialmente como se define en las reivindicaciones siguientes.



222851

- O - N O T A - O -

Los puntos de invención propia, no nueva, pero no establecida, practicada ni divulgada en España, que se presentan para que sean objeto de esta Patente de Introducción, por DIEZ años, son los siguientes:

1.º - Mejoras introducidas en la preparación de composiciones para su uso en el tratamiento y represión del hábito de tabaco, caracterizadas porque dichas composiciones comprenden una sal soluble de lobelina y un antiácido escogido del grupo que consiste en carbonato magnésico, carbonato cálcico, bicarbonato sódico, bicarbonato potásico, fosfato magnésico, fosfato de aluminio, fosfato de sodio hidrogenado, fosfato tricálcico, silicatos de aluminio, glicinato de aluminio, hidróxido de calcio, hidróxido de magnesio, hidróxido de aluminio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, y mezclas de los mismos.

2.º - Mejoras según se reivindican en el punto 1, caracterizadas porque la sal de lobelina comprende sulfato de lobelina.

3.º - Mejoras según se reivindican en el punto 1, caracterizadas porque el antiácido comprende hidróxido de aluminio.

12 JU



222851

4a. - Mejoras según se reivindican en el punto 1, caracterizadas porque el antiácido comprende carbonato magnésico.

5 5a. - Mejoras según se reivindican en el punto 1, caracterizadas porque el antiácido comprende bicarbonato sódico.

6a. - Mejoras según se reivindican en el punto 1, caracterizadas porque el antiácido comprende trisilicato de aluminio.

10 7a. - Mejoras según se reivindican en el punto 1 ó 2, caracterizadas porque en una dosis para administración por vía oral, la sal de lobelina está presente en cantidades que oscilan entre 1 a 8 miligramos.

15 8a. - Mejoras según se reivindican en cualquiera de los puntos 1 a 6, caracterizadas porque los materiales están presentes en cantidades que varían de 1 a 8 partes por peso de la sal de lobelina a 25 a 100 partes por peso del antiácido.

20 9a. - Mejoras en la preparación de composiciones para su uso en el tratamiento y represión del hábito del tabaco, caracterizadas porque las mismas comprenden una sal soluble de lobelina y una combinación de antiácidos que consisten esencialmente de un antiácido sistémico y un antiácido no sistémico.

25 10a. - Mejoras según se reivindican en el punto 9, caracterizadas porque los antiácidos de actua-



42  
222851

ción lenta y rápida están presentes en la proporción de 40 a 60 partes en peso del antiácido de actuación rápida a 60 a 40 partes en peso del antiácido de actuación lenta.

5

11ª. - Mejoras según se reivindican en los puntos 1, 9 ó 10, caracterizadas porque las composiciones comprenden una sal soluble de lobelina, carbonato magnésico, y fosfato tricálcico.

10

12ª. - Mejoras según se reivindican en el punto 1 ó 9, caracterizadas porque las composiciones comprenden 1-8 mg. de sulfato de lobelina, carbonato magnésico y fosfato tricálcico.

15

13ª. - Mejoras según se reivindican en cualquiera de los puntos 1 a 12, caracterizadas porque los materiales están contenidos dentro de una capa entérica.

20

14ª. - Mejoras según se reivindica en el punto 13, caracterizadas porque la capa entérica es sustancialmente insoluble en el medio ácido que existe en la administración oral, pero es soluble en el medio básico del conducto intestinal.

15ª. - Mejoras introducidas en la preparación de composiciones para reprimir el hábito del tabaco.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y con los fines que se han especificado.

25

Esta Memoria consta de quince hojas escritas por una sola cara.

Madrid,

12 JUL 1955

F. A.  
Alberto de Elzaburu  
F. A. de Elzaburu

DG/.