

13



34486

MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de concesión de una

PATENTE DE INVENCION

SOLICITANTE: SMITH KLINE & FRENCH LABORATORIES.

RESIDENCIA: 1500 Spring Garden Street, PHILADELPHIA,

Pennsylvania - EE. UU.

ENUNCIADO: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE UNA

COMPOSICION FARMACEUTICA QUE COMPRENDE LA -

MEZCLA DE UN POLIMERO DE POLIOXIPROPILENO-

POLIOXETILENO".

Prioridad: Patente estadounidense n.º 516.104 del 23-12-65.



13 D

5

Se refiere esta invención a composiciones farmacéuticas que poseen actividad espasmolítica y a un método de producción de actividad espasmolítica gastrointestinal en el que se utilizan tales composiciones. Más específicamente, esta invención se refiere a un método para la producción de actividad espasmolítica sin la limitación concomitante o los efectos secundarios anticolinérgicos comunes a las composiciones espasmolíticas conocidas hasta hoy.

10

Con anterioridad a la presente invención, se ha dejado sentir una gran necesidad de compuestos y composiciones que produjeran actividad espasmolítica sin los usuales efectos anticolinérgicos secundarios, tales como, por ejemplo, sequedad de boca y midriasis, que son comunes a los compuestos anticolinérgicos-antiespasmódicos conocidos. Era grande la precisión que existía de una composición segura y efectiva, desprovista de los indicados efectos derivados y que presentara actividad espasmolítica.

15

Las composiciones y métodos farmacéuticos nuevos objeto de esta invención son únicos en el sentido de reducir o eliminar por completo rápida y eficazmente la movilidad gástrica anormal. Estas composiciones son útiles en el tratamiento de la espasticidad o hipermovilidad del tracto gastro-intestinal. Además, las composiciones de esta invención son absorbidas en muy escaso grado del tracto gastro-intestinal y, por consiguiente, se hallan exentas de efectos sistémicos secundarios. Esta actividad biológica no se ha registrado nunca en compuestos de la clase química aquí descrita.

20

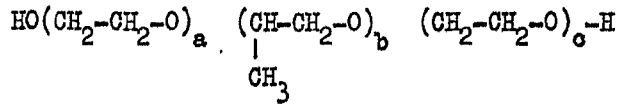
25

La forma más ventajosa de utilización de las composiciones objeto de la presente invención es la de unidad-dosis y comprende un vehículo farmacéutico no tóxico y un polímero de polioxialquileno no iónico. Más específicamente, las composiciones de esta invención comprenden un polímero de bloque polioxipropileno-polioxietileno que posee la siguiente fórmula estructural:

30



Fórmula 1



5 donde b tiene un peso molecular de por lo menos 900 y a y c están presentes en aproximadamente de 10 a 90 % de la molécula total.

La cantidad de antimovilidad o actividad musculotrónica de los nuevos compuestos espasmolíticos arriba indicados varía según el peso molecular del núcleo hidrofóbico del polioxipropileno y el porcentaje de unidades de óxido de etileno hidrofílico presentes en la molécula. De preferencia los citados compuestos de Fórmula 1 serán aquéllos que tienen presentes los polímeros de polioxipropileno con un peso molecular medio de por lo menos 900 y en los que se hallan presentes los grupos de oxietileno en aproximadamente un 10 % a aproximadamente un 90 % en peso de la mezcla arriba indicada.

15 Son ingredientes poliméricos particularmente activos los que se han representado en la Fórmula 1 cuando los polímeros de polioxipropileno tienen un peso molecular de aproximadamente 950 a aproximadamente 2750 y las unidades de polioxietileno se encuentran presentes en aproximadamente un 10 % a aproximadamente un 40 % en peso de la mezcla total.

20 Lo más ventajoso es que las composiciones objeto de esta invención comprendan una unidad-dosis oral contentiva de un polímero de polioxipropileno-polioxietileno de Fórmula 1, donde las unidades hidrofóbicas de polioxipropileno posean un peso molecular de aproximadamente 2050 a aproximadamente 2250, y las unidades hidrofílicas de polioxietileno estén presentes en aproximadamente un 30 % a aproximadamente un 40 % de la molécula total, compuestos que son los más activos de la serie.

25 Los polímeros de polioxipropileno-polioxietileno según la Fórmula 1, presentes en estas nuevas composiciones, se preparan

30



13

5 condensando óxido de propileno con un compuesto orgánico contentivo de una pluralidad de átomos de hidrógeno reactivos, para preparar un polímero de polioxipropileno con un peso molecular de por lo menos 900. Se introduce después el grupo hidrofílico del óxido de etileno en la molécula mediante condensación del óxido de etileno o su equivalente con el polímero de polioxipropileno. El método detallado de la preparación de polímeros de polioxipropileno-polioxietileno utilizados en las composiciones de esta invención se halla expuesto en la Patente de Estados Unidos nº 2.674.619.

10 Los polímeros de polioxipropileno-polioxietileno de la Fórmula 1 estarán presentes en una cantidad adecuada para producir una actividad gastro-intestinal espasmolítica. De preferencia, la composición contendrá el ingrediente polimérico en una cantidad de aproximadamente 50 mg. a aproximadamente 1000 mg., con ventaja de aproximadamente 250 mg. a aproximadamente 500 mg. por unidad-dosis.

15 En sus formas más ventajosas, las composiciones según la presente invención contendrán asimismo un vehículo farmacéutico no tóxico además del agente medicinal. El vehículo farmacéutico puede ser, por ejemplo, un sólido, o bien un líquido. Como ejemplos de vehículos sólidos citaremos la lactosa, la terra alba, la sacarosa, el talco, la gelatina, el agar, la pectina, la acacina, el estearato de magnesio, el ácido estearico, y similares. Ejemplos de vehículos líquidos son los jarabes, el aceite de cacahuete, el aceite de oliva, el alcohol, el agua, y similares. Asimismo, el vehículo o diluyente puede incluir cualquier material retardador bien conocido en el arte, como el moncestearato de glicerilo o el distearato de glicerilo, solo o con una cera.

20 Pueden emplearse una amplia variedad de formas farmacéuticas. Así, si se utiliza un vehículo sólido, la preparación puede hacerse en forma de tableta situada en una cápsula de gelatina dura

25

30



o en forma de pastilla o comprimido. La cantidad de vehículo sólido variará ampliamente, pero, de preferencia, será de aproximadamente 25 mg. a aproximadamente 1 gm. Si se emplea un vehículo líquido, la preparación presentará la forma de una cápsula de gelatina blanda, una emulsión, un jarabe o una suspensión líquida.

El método según la presente invención comprende la administración oral a un paciente idóneo de un compuesto según representado por la citada Fórmula 1, generalmente combinado con un vehículo farmacéutico, por ejemplo cualquiera de las citadas composiciones, en forma de unidad-dosis. De preferencia, el ingrediente activo polimérico de polioxipropileno-polioxietileno, se hallará presente, por unidad-dosis, en una cantidad de aproximadamente 50 mg. a aproximadamente 1000 mg. y, ventajosamente, de aproximadamente 250 mg. a aproximadamente 500 mg. La administración de las dosis unitarias se efectuará por vía oral a los pacientes que presenten hipermovilidad gástrica u otras anomalías gastro-intestinales similares. Ventajosamente, se administrarán dosis iguales de una a cuatro veces por día. Preferentemente, la dosis diaria será de 50 mg. a aproximadamente 4,0 gms. y ofrecerá la máxima ventaja siendo de 250 mg. a aproximadamente 1,0 gm. de ingrediente activo.

Cuando se lleva a efecto el método de administración que se ha descrito, se logra una actividad espasmolítica sin los efectos secundarios concomitantes midriático y antisalivar, comunes en los medicamentos antiespasmódicos conocidos.

Los ejemplos siguientes no son limitadores, sino ilustrativos de los compuestos de esta invención y de los procedimientos para su preparación. Serán evidentes para los expertos del ramo otras variaciones de la presente invención.

EJEMPLO 1

Se añadieron a 60 gms. de propileno-glicol, en un reci-

13 Dic



5 piente hermético de reacción, 8,0 gms. de hidróxido sódico anhidro. Se trata la mezcla con nitrógeno para expulsar el aire y se calienta agitando hasta la disolución del hidróxido sódico. Se hace pasar entonces a la mezcla óxido de propileno tan rápidamente como sea posible para permitirse su reacción, hasta que el producto obtiene un peso molecular medio de 2050, determinado por número de hidróxilo. Se enfría el producto bajo nitrógeno y se neutraliza el hidróxido sódico con ácido sulfúrico. Se filtra la mezcla y el producto final es un glicol de polioxipropileno insoluble en agua de un peso molecular de 2050.

10 A 500 gms. del glicol de polioxipropileno realizado según queda descrito, se le añaden 5 gms. de hidróxido sódico anhidro. Se añade a esta mezcla, que ha sido calentada a 120°C., 105 gms. de óxido de etileno. La cantidad de óxido de etileno añadida es igual a aproximadamente el 33 % de la molécula total, esto es, el peso total del glicol de polioxipropileno más el peso del óxido de etileno añadido.

15 Se enfría la mezcla y se filtra y el producto final es un polímero de polioxipropileno-polioxietileno líquido, aceitoso e incoloro en el que la unidad hidrofóbica del polioxipropileno tiene un peso molecular medio de 2050 y la unidad hidrofílica del polioxietileno se halla presente en una cantidad del 33 % de la molécula total.

EJEMPLO 2

<u>Ingredientes</u>	<u>Mg./Cápsula</u>
Polímero de polioxipropileno-polioxietileno del Ejemplo 1	1000 mg.
Etanol, U.S.P.	100 mg.

20 Dispérsese el etanol en el polímero y colóquese en una cápsula de gelatina blanda.



Se administra por vía oral una cápsula cuatro veces por día.

EJEMPLO 3

<u>Ingredientes</u>	<u>Mg./Cápsula</u>
5 Polímero de polioxipropileno- polioxietileno del Ejemplo 1	500 mg.
Aceite de cacahuete	100 mg.

Dispérsese el aceite de cacahuete en el polímero y colóquese en una cápsula de gelatina blanda.

10 Se administra una cápsula por vía oral una vez al día.

EJEMPLO 4

<u>Ingredientes</u>	<u>Mg./Tableta</u>
15 Polímero <u>sólido</u> de polioxipropileno (M.W. 2050) y polioxietileno (70 %)	50 mg.
Dihidrato de sulfato cálcico	100 mg.
Sacarosa	25 mg.
Almidón	15 mg.
Talco	5 mg.
Acido esteárico	3 mg.

20 Se mezclan perfectamente la sacarosa, el sulfato cálcico y el polioxipropileno-polioxietileno y se granulan con una solución al 10 % de gelatina muy caliente. Se pasa la masa húmeda por un tamiz de grado U.S. nº 16, directamente a las bandejas de secado. Se secan los gránulos a 120° F. (° C.) y se pasan a través de un
25 tamiz de grado U.S. nº 20. Se mezclan estos gránulos con almidón, talco y ácido esteárico, se pasan por un tamiz de grado U.S. nº 60 y se comprimen a continuación en tabletas.

Se administra una tableta dos veces al día.

EJEMPLO 5

30



13 DIC 1960

Ingredientes

Mg./Cápsula

Polímero líquido de polioxipropileno (M.W. 1200)	
y Polioxietileno (20 %)	250 mg.
Aceite de sésamo	50 mg.

5

Se dispersa el aceite en el polímero y se coloca en una cápsula de gelatina blanda.

Se administra una cápsula cuatro veces al día.

EJEMPLO 6

Ingredientes

Mg./Cápsula

10

Polímero sólido de polioxipropileno (M.W. 2250)	
y polioxietileno (70 %)	125 mg.
Lactosa	50 mg.

Se mezclan perfectamente los ingredientes y se rellena con ellos una cápsula de gelatina dura.

15

Se administra una cápsula dos veces al día.

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

20

25

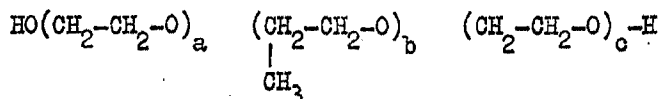
30



REIVINDICACIONES.

1. Un procedimiento para la preparación de una composición farmacéutica que comprende la mezcla de un polímero de polioxipropileno-polioxietileno de la fórmula

5



en la que el peso molecular medio de b, las unidades de polioxipropileno de la mezcla, es de por lo menos 900 y a y c, los grupos de polioxietileno, están presentes en una proporción del 10 al 90 % de la molécula con un vehículo farmacéutico.

10

2. Un procedimiento para la preparación de una composición farmacéutica según expuesto en la reivindicación 1 en el que las unidades de polioxipropileno del polímero presentan un peso molecular medio de 950 a 2750, y las unidades de polioxietileno están presentes en una proporción del 10 al 40 % de la molécula total.

15

3. Un procedimiento para la preparación de una composición farmacéutica según expuesto en la reivindicación 1, en la que la forma de unidad-dosis comprende de aproximadamente 250 mg. a aproximadamente 500 mg. y las unidades de polioxipropileno del polímero poseen un peso molecular medio de aproximadamente 2050 a aproximadamente 2250, y las unidades de polioxietileno están presentes de aproximadamente un 30 a aproximadamente un 40 % de la molécula total.

20

4. Un procedimiento para la preparación de una composición farmacéutica según expuesto en la reivindicación 1, en la que la unidad-dosis presenta la forma de tableta o cápsula.

25

5. Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE UNA COMPOSICION FARMACEUTICA QUE COMPRENDE LA MEZCLA DE UN POLIMERO DE POLIOXIPROPILENO-POLIOXIETILENO".

30

Todo conforme queda descrito y reivindicado en la presen-

13



te Memoria descriptiva que consta de diez páginas mecanografiadas.

Madrid, 13 de Diciembre de 1.966

BERNARDO UNGRIA

P.P.

5