



352458

P A T E N T E
D E
I N V E N C I O N

por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE UN MEDICAMENTO PARA LA ACCION PROTEOANABOLIZANTE", a favor de la firma suiza PREPHAR PROSPECTION DE RECHERCHES PHARMACEUTIQUES S.A., residente en LUGANO (Suiza).

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención tiene por objeto un procedimiento para la preparación de un medicamento cuyo principio activo está constituido por la 5,6-benzimidazolcobamidocoenzima, que se llamará a continuación por abreviación BCC, presentada bajo una forma estable, susceptible de ser administrada por vía bucal.

Se sabe que la BCC es una sustancia cuya estructura está cercana a la de la vitamina B₁₂ y la que BCC actúa de una manera diferente desde los puntos de vista farmacológico y bioquímico, lo que se puede resumir como



sigue:

- a) una mejor absorción intestinal para la BCC tras administración bucal en la rata en comparación de la cianocobalamina y de la hidroxicobalamina.
5. b) una mejor penetración de la BCC en el hígado y una distribución diferente, siempre con respecto a las dos vitaminas consideradas, en los otros órganos.
- c) la acción farmacológica predominante de la BCC consistirá en estimular el anabolismo o asimilación proteica
10. lo que se demuestra principalmente por la penetración proteica, sea in vitro sea in vivo, de los amino-ácidos marcados por isótopos radioactivos e hidrolizados proteicos igualmente marcados por isótopos radioactivos en presencia de BCC. A este fenómeno bioquímico corresponde un aumento significativo del peso del cuerpo de los animales tratados, un aumento del consumo diario de alimento, es decir un aumento del apetito, una mejora del balance nitrogenado en diferentes condiciones de experimentación. Todo y presentando una actividad anabolizante igualmente en el caso de un ensayo farmacológico particular que forma el ensayo de las anabolizaciones hormonales (ensayo del incremento en peso del esfinter del ano de la rata), la BCC no tienen ciertamente acción hormonal como ello es además evidente en razón de su naturaleza química. Para estos puntos de vista, la BCC utilizada
15. tando por vía bucal como por inyección en los animales
20. es siempre más activa que la cianocobalamina y que la hidroxicobalamina. Sin embargo, existe aun como propiedad de la BCC
- 25.



una cierta actividad protectora del hígado así como una acción hematopoiética pero verosimilmente en una medida menos importante que la acción anabolizante.

5. d) En materia química, la BCC ha llegado a resultados importantes en el campo de la pediatría (distrofia del crecimiento, tratamientos para prematuros) y en la patología de los adultos que sufren una reducción del anabolismo y un aumento de catabolismo (estando post-operatorios, convalecencia de enfermedades crónicas, enflaquecimiento constitucional secundario, etc.).

10. e) La toxicidad para el animal se ha relevado casi nula, tanto tras administración periódica como de una manera crónica. No se ha constatado ninguna mortalidad entre los ratones y entre las ratas incluso al aumentar las dosis hasta 1 gramo por kilogramo, tanto por vía intravenosa como por vía bucal. La administración durante 3 meses o durante 9 semanas a ratas machos y hembras de dosis de 100 mg por kg por inyección no provoca ninguna anomalía ni en la curva de crecimiento, ni desde el punto de vista hematológico, y en 15. los órganos, en los orines o en el funcionamiento del hígado. En los perros, a dosis de 1 mg por kg por día y por vía bucal durante un mes, la BCC no ha determinado nunca modificaciones nocivas. Por último, está excluida cualquier acción teratógena de la BCC, lo que prueba su acción tanto sobre la rata 20. como sobre el conejo.

25. Las características indicadas anteriormente hacen a la BCC particularmente interesante en el campo de las



aplicaciones pediátricas. Sin embargo, ciertas dificultades inherentes al problema de la administración a los niños y más particularmente a los recién nacidos se opone a tales aplicaciones.

5. En efecto, la BCC en solución es inestable a la luz. Esta inestabilidad se pone en evidencia por el cambio de color de la solución que pasa del rojo anaranjado al rojo y por una modificación del espectro de absorción, modificación caracterizada por la aparición de nuevas máximas para 351, 495 y 522 milimicras.

10. La inactivación se completa 10 minutos después de la exposición a la luz solar o aún 60 minutos después de la exposición a una lámpara de 100 watos a una distancia de 15 cm de la solución acuosa de BCC. La solución alcohólica expuesta en las mismas condiciones y durante las mismas duraciones sufre una inactivación del 20%, mientras que la BCC en polvo permanece estable para las mismas condiciones de exposición y de duración de exposición.

15. El espectro resultante de este proceso de inactivación es muy similar al de la hidroxicobalamina en solución neutra. El estudio de fracciones de BCC después de la acción de la luz separadas por cromatografía sobre un Dowex 50 y sobre una capa delgada de gel de sílice conforma el hecho de que la mayor parte de los productos de descomposición está constituido por la hidroxicobalamina reducida.

20. La facilidad de manipulación y de utilización del BCC se mejoran claramente por el hecho de que la adminis-

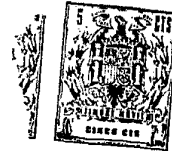


tración no se hace más que utilizando soluciones acuosas, hidroalcohólicas o alcohólicas.

- En lo que concierne a las aplicaciones en el campo terapéutico, cuya importancia se ha señalado anteriormente, solo se puede utilizar difícilmente o incluso no se puede utilizar las presentaciones farmacéuticas constituidas por polvos protegidos mediante cápsulas de gelatina. Esto es porque las aplicaciones de la BCC en materia pediátrica se han desarrollado hasta el presente de una forma bien inferior a lo que se podía prever legítimamente basándose sobre las propiedades farmacológicas del compuesto considerado.
- 5.
- 10.

- El medicamento obtenido por el procedimiento conforma a la presente invención descarta las dificultades indicadas anteriormente al resolver el problema de la administración bajo una forma farmacéutica estable, agradable y perfectamente tolerada, consistiendo la solución de este problema en preparar una suspensión de la BCC en un vehículo constituido por una dispersión estéril lipidoprotéica edulcorada, por ejemplo con miel.
- 15.

- En particular se ha constatado, conforme a la invención: que las suspensiones acuosas de BCC en presencia de leche condensada, de leche ácida, (yogourt), de suero parcialmente descremado y de líquidos análogos presentan una estabilidad totalmente imprevisible y al propio tiempo estas suspensiones pueden administrarse así por vía bucal de una forma agradable para los niños y los recién nacidos y son perfectamente toleradas. Se puede utilizar a este efecto,
- 20.
- 25.



- como se desprende de lo que se ha dicho, suspensiones acu-
sas de cualquier tipo caracterizadas sin embargo por la
presencia de los constituyentes fundamentales de la leche
y en particular de los lípidos, proteínas e hidratos de car-
5. bono normalmente presentes en la leche. El mecanismo de
estabilización aún no se ha explicado, pero los resultados
obtenidos son sin embargo brillantes.

- Otra forma farmacéutica propuesta conforme a la in-
vención es particularmente estable para la administración
10. de la BCC, estando constituida esta última forma por una
mezcla de BCC propiamente dicha con miel.

- Conforme a la invención, el medicamento al objeto
está preparado al suspender de una forma homogénea, la
5,6-benzimidazol-cobamida-coenzima en leche condensada,
15. o en leche ácida o bien en suero descremado o por último
en miel. El proceso de mezcla debe ser tal que conduzca a
una dispersión lo más homogénea posible, lo que puede al-
canzarse gracias al empleo de BCC en el estado finamente
subdividido y aparatos convenientes de mezcla y de homoge-
20. neización.

Los ejemplos siguientes tienen por objeto dar a
conocer las formas de realización del procedimiento conforme
a la invención, con las dosis correspondientes, sin por
ello limitan la propia invención.

25. EJEMPLO 1

10 mg de BCC y 15 g de leche condensada. La mezcla
convenientemente homogeneizada se introduce en tubos flexi-
bles y se administra a razón de 12 g por día convenientemen-
te medidos.

EJEMPLO 2

Se prepara una mezcla como la del Ejemplo 1, reemplazando la leche condensada por miel.

EJEMPLO 3

5. Se suspende 10 mg de BCC en 15 g de leche ácida (yogourt). La administración se realiza por medio de medidas apropiadas.

EJEMPLO 4

10. Se suspende 10 mg de BCC en 6 g de suero en polvo parcialmente descremado y se adiciona 9 g de sorbitol al 90%. La administración se efectúa por medio de medidas apropiadas.

15. En lo que concierne a las composiciones farmacéuticas conforme a la invención, se han efectuado ensayos de estabilidad y se ha llegado en todos los casos a resultados perfectamente satisfactorios.

20. A título de ejemplo, se ha representado en la tabla que sigue los resultados relativos a la estabilidad en el curso de un período de 180 días en el caso de una composición similar a la del ejemplo 1.

Control de la estabilidad para 180 días en porcentaje de BCC contenido



	Semana	I	II	III	IV	90 días	180 días
en el vehículo							
del ejemplo							
nº 1		100	98	101	100,5	99,5	100,5.

5. Como es evidente en la tabla anterior, la BCC contenida en este vehículo como asimismo en los otros vehículos propuestos y con esta presentación farmacéutica es perfectamente estable tras 6 meses de conservación en tubos.

N O T A

Descrito el objeto del presente invento, se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones con prioridad de la demanda de patente belga nº 45016 del 15 de Junio de 1967.

5. 1.- Procedimiento para la preparación de un medicamento para la acción proteoanabolizante, que contiene como principio activo, la 5,6-bencimidazol-cobamida-coenzima bajo una presentación farmacéutica estable administrable por vía bucal, en particular conveniente para las aplicaciones pediátricas, caracterizado por el hecho de que la 5,6-bencimidazol-cobamida-coenzima se suspende en estado finamente subdividida en un vehículo estéril, que contiene los constituyentes lipídoproteicos de la leche o incluso en miel con el empleo de aparatos mezcladores y homogeneizadores conocidos.
10. 2.- Procedimiento, según la reivindicación 1, caracterizado porque la 5,6-bencimidazol-cobamida-coenzima se emplea en una proporción tal que la suspensión obtenida la contiene desde 0,006 a 1% en peso.
15. 3.- Procedimiento para la preparación de un medicamento para la acción proteoanabolizante.
- 20.



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

Madrid, a 4 de Abril de 1968

p. a.


Firmado: JOSE RODRIGUEZ